UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1944-1945

N° 11

LES TRAITEMENTS MÉDICAUX DU CANCER

TRAVAIL EFFECTUÉ AU CENTRE ANTICANCÉREUX DE BORDEAUX
(Directeur : M. le Professeur RÉCHOU) sous la direction de M. le Professeur DE GRAILLY

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le vendredi 22 décembre 1944

PAR

Jean-Pierre NICOLAU

Ancien externe des Hôpitaux de Bordeaux et de la Maternité
Diplômé d'Hygiène
Diplômé de Médecine du Travail
Diplômé d'Education médicale physique supérieure.

Né à Lourdes (Hautes-Pyrénées) le 10 avril 1914

JURY ..... MM. DE GRAILLY, professeur ..... *Président.*
RÉCHOU, professeur ..... } *Juges*
CREYX, professeur ..... } *Juges*
DUBARRY, agrégé ..... } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE BIÈRE
18, 20, 22, rue du Peugue

1944

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1944-1945

N° 11

LES TRAITEMENTS MÉDICAUX DU CANCER

TRAVAIL EFFECTUÉ AU CENTRE ANTICANCÉREUX DE BORDEAUX
(Directeur : M. le Professeur RÉCHOU) sous la direction de M. le Professeur DE GRAILLY

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le vendredi 22 décembre 1944

PAR

Jean-Pierre NICOLAU

Ancien externe des Hôpitaux de Bordeaux et de la Maternité
Diplômé d'Hygiène
Diplômé de Médecine du Travail
Diplômé d'Éducation médicale physique supérieure.

Né à Lourdes (Hautes-Pyrénées) le 10 avril 1914

JURY ..... MM. DE GRAILLY, professeur ..... *Président.*
RÉCHOU, professeur ..... } *Juges*
CREYX, professeur ..... }
DUBARRY, agrégé ..... }

BORDEAUX
IMPRIMERIE BIÈRE
18, 20, 22, rue du Peugue

1944

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. N
Assesseur ..... M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DENIGES, BEILLE, C. SIGALAS, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE, ROCHER, LANDE, DUVERGER, CARLES.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	N. DUPERIE.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LOUBAT.
Clinique chirurgicale et gynécologique	JEANNENEY.	Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Clinique d'accouchements..	RIVIERE.	Physique médicale et pharmaceutique	N.
Anatomie pathologique et microscopie clinique ..	DE GRAILLY.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie	VILLEMIN.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..	JOULIA.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Médecine légale et déontologie	DERVILLEE.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	N.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale ..	RECHOU.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Chimie	CHELLE.	Hydrologie thérapeutique et climatologique	CREYX.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Pharmacie	VITTE.		
Physiologie	FABRE.		
Zoologie et parasitologie..	SIGALAS.		
Médecine expérimentale ..	N		
Clinique ophtalmologique..	BEAUVIEUX.		

PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).
CHARRIER (Chirurgie générale). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Obstétrique	N. MAHON.
Physiologie	FRANCK.	Ophtalmologie	N.
Médecine générale	PIECHAUD. N. FONTAN. BROUSTET. N. SARIC. DUBARRY.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
		Dermatologie et syphiligraphie	N.
		Physique médicale	N.
		Chimie générale pharmaceutique et toxicologie..	CASTAGNOU.
		Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N MASSE. N MAGENDIE. POUYANNE.	Pharmacie	MESNARD. GRANGER.
		Histoire naturelle médicale et parasitologie	R. MANDOUL.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Accouchements	MAHON.	Botanique	GIRARD.
Puériculture	FAUGERE.	Cryptogamie	GIRARD.
Zoologie et parasitologie..	R. MANDOUL.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Urologie	N.	Bactériologie	MOUREAU.
Législat. pharmaceutique..	POPLAWSKI.	Physiologie	Mlle ROUGIER
Ophtalmologie	N.	Chimie biologique	TAYEAU.
Anatomie	J. BEAUVIEUX.	Parantologie et biologie appliquées	PAUTRIZEL.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MA MERE, A MON PERE,

A qui je dois tout. Qu'ils trouvent ici, avec le couronnement de leurs efforts, l'humble témoignage de mon amour filial et de mon éternelle reconnaissance, en échange des lourds sacrifices qu'ils se sont imposés pour moi.

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRERE,
A MES NIECES.

Point n'est besoin de vous rappeler l'étendue de mon affection.

A Madame et Monsieur Paul FOURNEAU
et a leurs Filles.

Durant mes dix années de collège, vous m'avez accueilli chez vous comme un fils. Les longues années écoulées depuis n'ont pas altéré mes sentiments à votre égard.

A TOUS MES PARENTS.

IN MEMORIAM

A TROIS CAMARADES DE COLLEGE :

PAUL CALLET,

Héros de la Résistance, mort glorieusement en août 1944, *à Gaillac.*

ROGER DULAC,

LÉONCE GARROS,

Morts au Champ d'Honneur durant la Guerre 1939-1940.

Votre sacrifice est cruel. Puisse-t-il ne pas avoir été vain !

A MAITRE LABORDE-LACOSTE,

Professeur à la Faculté de Droit,

ET A SA FAMILLE.

Toutes vos bontés à mon égard sont allées au plus profond de mon âme et y laissent des traces indélébiles.

Vos conseils éclaireront encore ma route.

A CHARLES CLAVENSY,

de l'Opéra-Comique.

Tu es mon plus vieil ami.

A TOUS MES CAMARADES D'EXTERNAT.

A TOUS MES AMIS.

A Monsieur le Professeur JEANNENEY,

Professeur de Clinique Chirurgicale et Gynécologique,
Chirurgien des Hôpitaux,
Chirurgien adjoint du Centre Régional contre le Cancer,
Membre correspondant de l'Académie de Chirurgie,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction publique .

A Monsieur le Professeur Agrégé DUBARRY,

Médecin des Hôpitaux.

A Monsieur le Professeur CREYX,

Professeur d'Hydrologie Thérapeutique et Climatologie,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction publique.

A Monsieur le Professeur RECHOU,

Professeur d'Electro-Radiologie
et de Clinique d'Electricité Médicale,
Directeur du Centre Régional de Lutte contre le Cancer
de Bordeaux et du Sud-Ouest,
Docteur ès-sciences,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction publique.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur de GRAILLY,

Professeur d'Anatomie Pathologique et de Microscopie Clinique,
Médecin des Hôpitaux,
Médecin de la Fondation Bergonié,
Officier de l'Instruction publique,
Croix des Services militaires volontaires.

Vous avez bien voulu nous confier l'étude d'un problème qui vous est cher. Ne ménageant pour cela ni votre temps, ni votre peine, nous avons toujours trouvé auprès de vous le Maître et l'homme de cœur. Qu'il me soit permis ici de vous témoigner notre profond respect et notre vive gratitude.

AVANT-PROPOS

L'étiologie et le mécanisme de production du cancer sont encore mal connus. De multiples raisons ont été invoquées: embryologiques, tératologiques, bactériologiques, chimiques, etc... Cependant, depuis une vingtaine d'années, des résultats expérimentaux d'importance ont été acquis. On savait déjà que des cancers survenaient chez des ouvriers manipulant certains produits : cancer de l'aniline, cancer des ramoneurs, cancer du goudron, etc... De même, les huiles de pétrole, le tabac, l'arsenic furent incriminés.

En 1915, deux Japonais, Yamagiva et Ishikawa ont, pour la première fois, reproduit le cancer du goudron chez le lapin par des badigeonnages de la peau. Ces expériences ont été répétées de divers côtés avec des résultats en général favorables.

A Bordeaux, sous la direction de M. le Professeur Sabrazès, à la Fondation Bergonié (directeur : M. le Professeur Réchou), des travaux ont été consacrés à cette question. Signalons la thèse de A. Hébraud (*Contribution à l'étude du cancer expérimental par le goudron*, thèse, Bordeaux, 1931-1932). Cet auteur a étudié, par des badigeonnages avec du goudron de houille, le mode de reproduction du cancer : celui-ci apparaît après un certain temps de latence, et son évolution est modifiée sous l'influence de divers agents irritatifs.

Il a obtenu des épithéliomas cutanés et, en même temps, des lésions viscérales toxiques de la rate, des reins, du foie. Les adéno-épithéliomas des organes sont plus difficiles à réaliser par des injections de goudron. Mais le goudron n'est

qu'un mélange de composition complexe qui varie suivant la matière soumise à la pyrogénation et suivant la technique employée (durée, température, rapidité).

Mais, dans la constitution complexe du goudron, quelles sont les substances cancérigènes ? Un premier point a été acquis lorsqu'il fut démontré que, seules, les portions à point d'ébullition élevée étaient cancérigènes.

En 1931, Cook, Hieger et Kennaway ont montré que ces substances cancérigènes étaient des hydrocarbures, à structure phénanthrénique. Il existe un nombre important de carbures provoquant le cancer; parmi eux, citons le benzopyrène, le dibenzoanthracène et le méthylcholanthrène. Les uns et les autres permettent, à coup sûr, et avec peu de badigeonnages et d'injections, de reproduire le cancer. A cet égard, un travail récent de MM. Sabrazès, J. Bideau, Ch. Benelli (*Cancer expérimental des carbures synthétiques cancérigènes, Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, n° 16 à 21, avril-mai 1937), traite la question en détail avec une bibliographie importante. Il résulte de ces faits que ces carbures sont plus actifs et plus faciles à manier que le goudron; que la cancérisation pour la peau et le tissu conjonctif doit être plus facile avec le benzopyrène et pour les viscères avec le benzoanthracène. La plupart des tumeurs obtenues sont des épithéliomas et des sarcomes de type courant.

La thèse de A. Geyer (*Etude expérimentale du Méthyl cholanthrène et du benzopyrène*, thèse, Bordeaux, 1937-1938), a été inspirée par les auteurs précédents; Geyer est arrivé à des procédés de cancérisation à coup sûr, soit par le pinceautage de la peau, soit par injections. Il a pu obtenir des lésions hyperplasiques, sclérosantes et nécrotiques de la synoviale par des injections intra-articulaires.

Une thèse de Paris (M. A. Cadinouche, *Corps cancérigènes, corps cancéricides*, thèse, Paris, 1935), effectuée sous la direction du Professeur Lœper, fait une mise au point de la question.

Or, là où le problème prend une importance qui déborde le cadre de la médecine expérimentale, c'est que la structure phénanthrénique n'est pas seulement le fait des substances cancérigènes découvertes par Cook et ses collaborateurs; il existe, normalement, dans l'*organisme* et aussi dans l'*arsenal thérapeutique*, des substances qui ont une structure phénanthrénique, c'est-à-dire le noyau indiqué ci-dessus. Ainsi, en est-il du cholestérol, de l'équilénine, de la vitamine D, des acides et sels biliaires. De nombreuses déductions peuvent en être tirées; retenons-en la nécessité d'une thérapeutique prudente par la folliculine (susceptible de produire, à doses fortes et répétées, des tumeurs mammaires chez la souris), peut-être aussi par la Vitamine D.

Roffo a insisté, d'autre part, sur le rôle de l'hypercholestérose locale dans le cancer et, en particulier, des graisses cuites dans la production des cancers digestifs. On voit donc combien, du cadre expérimental, cette question s'élargit et prend un intérêt philosophique et pratique.

Un dernier point enfin : il est intéressant de constater que les faits d'observation clinique (cancers professionnels) ont dirigé les recherches expérimentales et que, sur le double plan de l'observation journalière et de l'expérimentation, cette question a pu aboutir à des résultats déjà si féconds. Aussi, nous acceptons avec enthousiasme l'expression du Professeur O. Lambert, de Lille, qui a pu parler à ce sujet de « *roman du goudron* ».

Cellules cancéreuses et terrain cancéreux

Une certaine lumière était faite dans la question de l'étiologie et de la pathogénie du cancer; il convient, du point de vue biologique, de résumer ce que l'on sait de la cellule et du terrain cancéreux. Citons quelques noms, ceux de Warburg, de Carrel, de Lumière et d'autres auteurs français et étrangers, en particulier du Belge Reding.

Tout d'abord, existe-t-il un « terrain cancéreux »? Le cancer serait-il une « maladie générale » avant la manifestation locale ?

Le terrain cancéreux serait caractérisé par un pH élevé, une courbe d'hypoglycémie anormale, une baisse du taux du calcium et des lécithines, une élévation du taux du cholestérol, du zinc, une élévation du rapport K/Ca; la formation des acides aminés serait troublée (augmentation du tryptophane...) ; bref, le chimisme du tissu cancéreux serait assez sérieusement modifié.

D'autre part, Warburg a pu démontrer que la cellule cancéreuse était comparable, au point de vue biologique, à une cellule de levure; elle peut se passer d'oxygène et vivre aux dépens de glucose. On en a conclu qu'elle a un mode de vie du type de l'anaérobiose. La destruction du sucre déterminerait de l'acide lactique en excès et l'encombrement du tissu cancéreux en ce produit, qui ne serait pas resynthétisé en glucose, à l'inverse de ce qui se produit dans le muscle et les tissus embryonnaires.

C'est en se basant sur cette conception que Lumière a souligné l'importance des *cicatrices* dans la pathogénie du cancer : l'asphyxie cellulaire résulterait de la densification progressive du tissu cicatriciel, entraînerait une glycolyse de compensation et, en définitive, l'anaérobiose.

D'autres irritations chroniques peuvent provoquer l'apparition du cancer : la présence de parasites animaux dans l'estomac, le foie, l'appareil urinaire, etc..., de même les états pré-cancéreux (leucoplasies).

La culture des tissus a montré à Carrel que les cellules cancéreuses prolifèrent un peu à la manière des macrophages du sang; elles constituent dans l'organisme une sorte de parasitisme; elles absorbent tous les débris, y compris les leurs propres.

Ceci résulte de la culture *in vitro* des tissus cancéreux et de leur comparaison avec des tissus normaux.

Dans un milieu stérile, ne contenant que du sérum et du

plasma, la cellule cancéreuse n'exige pas de *tréphones* surajoutées; il semble bien que ce fait soit dû à ce que les cellules vivantes se nourrissent des débris des cellules mortes.

Chose curieuse du premier abord : une culture de tissu cancéreux pousse moins vite qu'une culture de tissu sain. C'est que la prolifération illimitée de la cellule cancéreuse est en rapport direct avec sa propre destruction et avec celle du stroma.

Ce pouvoir illimité de régénération dépasse d'ailleurs le cadre de la cancérologie, car il s'étend à la chirurgie toute entière; c'est tout le problème de la cicatrisation.

Des considérations précédentes, nous croyons qu'on peut déduire que la notion de l'existence d'un noyau phénanthrénique dans les corps cancérigènes utilisés par l'expérimentation, et dans certaines substances organiques (folliculine, cholestérine, acides et sels biliaires), ou agents thérapeutiques (folliculine, vitamine D), éclaire la pathogénie du cancer; elle nous incite également à une prudence thérapeutique, non seulement dans la crainte de favoriser une néo-formation, mais à un point de vue plus général; lorsqu'un produit nouveau est introduit dans l'arsenal thérapeutique, il faut savoir l'adopter sans doute, mais sans abus; le bel exemple de la folliculine, utile à doses modérées et transitoires, prouve suffisamment que la prudence est toujours de mise et qu'à côté des résultats de laboratoire, l'épreuve de l'expérience et du temps n'est pas négligeable.

RAISONS POUR LESQUELLES ON A RECOURS AU TRAITEMENT MÉDICAL DU CANCER

Le temps n'est pas encore venu où la chirurgie et la radiumthérapie puissent suffire au traitement des néoplasmes en général. Sans doute celle-ci a fait naître des espoirs excessifs et elle en a justifié quelques-uns, mais elle est loin, jusqu'à présent, de pouvoir prétendre à être une méthode générale de cure du cancer. Elle donne d'incontestables succès à l'égard des cancers de la peau, des cancers des lèvres, des joues, de la langue, sans adénopathies et traités précocement, des cancers du col dans les formes limitées, sans envahissement des paramètres. Associée à la chirurgie, la curiethérapie permet encore d'obtenir des guérisons dans les formes moins favorables; dans les lymphocytomes ou sarcomes des ganglions ou des organes hématopoïétiques, dans les sarcomes où prédomine le tissu cartilagineux (chondro-sarcomes). Elle est à peu près impuissante contre les cancers de la bouche qui s'accompagnent d'adénopathies. Elle ne peut être qu'un palliatif dans les formes très étendues du cancer du col utérin et doit, dans les cancers du corps, céder le pas à la chirurgie, qui donne des résultats excellents. Elle est à peu près inactive vis-à-vis du cancer du sein, sauf dans les formes inopérables et dans les récidives où, par de larges appareils de surface, elle peut amener de grosses améliorations, voire même des guérisons. Les divers cancers digestifs échappent à l'action du radium, excepté les cancers de l'œsophage et les formes inopérables des cancers du rectum où il peut donner des améliorations parfois assez prononcées pour faire espérer une guérison. Les sarcomes, avec prédominance du tissu osseux (ostéo-

sarcomes) ou des fibres collagènes (fibro-sarcomes), sont radio-résistants, de même les nœvo-carcinomes. Enfin, certaines contre-indications formelles à l'emploi de la curiethérapie sont constituées par la présence de pigment dans une tumeur maligne, par le risque de perforation des parois d'un organe (totalement envahis par le processus néoplasique), par un mauvais état général (cachexie, anémie globulaire marquée), par la présence d'une métastase (à moins qu'elle ne puisse être elle-même traitée par la radiumthérapie), surtout quand les métastases siègent dans les viscères.

La chirurgie, avec ses techniques de mieux en mieux étudiées et de plus en plus perfectionnées, peut quelquefois, en matière de néoplasies, ce que peut le radium. Ainsi, dans les cancers du corps utérin, souvent dans les cancers du sein, quelquefois dans les formes opérables des cancers du rectum. Mais elle demeure inopérante et serait néfaste dans les processus de généralisation, dans les cas d'extension du tissu néoplasique aux organes voisins, de présence de pigment dans une tumeur maligne, de cachexie, etc...

Un certain nombre de néoplasmes sont donc inaccessibles à la chirurgie et à l'application du radium. De plus, certains sujets ne peuvent ou n'acceptent pas d'être opérés ou soumis à l'irradiation. De sorte que, souvent, le praticien n'a d'autres ressources à utiliser que celles d'une thérapeutique strictement médicale.

Cette dernière a pu atténuer parfois, même supprimer certains symptômes douloureux, renforcer la résistance de l'organisme, déterminer une survie appréciable, surtout si elle est employée à titre préventif, empêcher le développement d'une néoplasie menaçante ou bien d'une métastase ou d'une récidive.

Traiter médicalement les cancers n'a rien d'illogique : les cancers, à leur origine, ne sont-ils pas l'expression d'une affection médicale, la maladie cancéreuse ?

LES TRAITEMENTS MÉDICAUX DU CANCER

INTRODUCTION

La mise au pluriel de la thérapeutique anticancéreuse permet de laisser planer un doute sur l'efficacité des moyens utilisés. Ce n'est pas que dans de nombreux laboratoires du monde entier, des recherches et des acquisitions importantes n'aient été faites; mais cette affreuse maladie garde son secret. Sa nature est encore incomplètement déterminée, malgré les découvertes relatives aux corps cancérigènes. Le traitement médical n'a guère, lorsqu'il agit, que le rôle d'une médication atténuante. Et cependant, devant des néoplasmes récidivants, à métastases multiples, après les insuccès de la chirurgie et de la radiothérapie, les malheureux malades, plus ou moins ignorants de leur sort, demandent au médecin général le concours de son expérience. C'est là, plus qu'ailleurs peut-être, que le pieux mensonge est de mise, ne fût-ce que pour introduire dans l'esprit du patient une croyance dans l'efficacité des remèdes.

Deux stades se présentent au médecin au point de vue thérapeutique :

1° Le stade où le cancer, bien qu'inopérable, parce que trop évolué, ou non susceptible d'amélioration par les rayons X, ne provoque pas encore des douleurs, mais cependant poursuit inexorablement sa marche;

2° Le stade des douleurs.

Cette division est d'ailleurs aléatoire, et fort souvent les douleurs sont assez précoces. De toute façon, elle impose deux attitudes : 1° essayer de retarder le développement du cancer; 2° d'autre part, calmer les douleurs.

L'arsenal thérapeutique est riche en calmants; l'opium et ses dérivés sont les plus employés et réussissent d'ailleurs à atténuer la souffrance. Mais ce traitement symptomatique, sur lequel d'ailleurs nous n'insisterons pas, n'est pas celui qui fait l'objet de notre thèse. Essayer de trouver un médicament qui arrête l'évolution du mal, tel a été, tel sera peut-être longtemps encore le but de nombreux chercheurs.

Dans le monde entier, divers médicaments ont été expérimentés; leur nombre, d'ailleurs assez considérable, est une autre preuve de leur insuffisance. Le jour où une médication assez active, assez spécifique, sera découverte, il n'y a pas de doute qu'elle ne soit connue et utilisée très rapidement.

Nous voulons, ici, envisager, surtout à la lumière des faits contemporains, ce que l'on peut penser du problème médical et soi-disant spécifique du cancer.

Plusieurs médecins ont vu, parfois, certains cancers ralentis dans leur extension par un traitement généralement peu apprécié et inefficace le plus souvent. Ces faits d'exception valent tout de même la peine d'être signalés pour un problème si important. Combien de grandes découvertes ont eu à leur base des constatations souvent jugées dérisoires en elles-mêmes !

A défaut de faits, je ne dis pas positifs, mais relativement favorables, je vais passer rapidement en revue les principaux procédés connus à ce jour, ne fut-ce que pour rendre hommage aux patientes recherches de ceux qui n'ont pas vu leurs efforts couronnés, mais qui ont contribué, en apportant des faits souvent négatifs, à éviter aux chercheurs futurs les mauvaises voies et à permettre peut-être à l'un d'entre eux de découvrir un jour le secret du traitement du cancer.

Le nombre des traitements médicaux est considérable. Pour en faciliter la revue, nous les examinerons sous cinq chapitres différents :

1° Biothérapie;
2° Toxicothérapie;
3° Organothérapie;
4° Action sur le métabolisme;
5° Chimiothérapie.

Nous terminerons ce dernier chapitre par l'étude de deux médicaments expérimentés à Bordeaux : le nitrate d'aconitine; la colchicine.

Sous la direction du Professeur R. de Gailly, nous avons pu expérimenter la colchicine sur quelques malades au Centre anticancéreux (Fondation Bergonié, directeur : M. le Professeur Réchou). Qu'il me soit permis ici de le remercier de m'avoir inspiré le sujet de ma thèse et, par l'apport de ses hautes connaissances, de m'avoir facilité un essai de revue d'une question dont la solution appartient encore à l'avenir.

CHAPITRE PREMIER

BIOTHÉRAPIE

Les découvertes pastoriennes ont aiguillé certains savants vers des méthodes biologiques en vue de rechercher un traitement actif du cancer. Ils ont pensé, à tort ou à raison, que cette maladie était une affection microbienne, et les tentatives effectuées sur cette hypothèse sont loin d'avoir donné des résultats nuls.

Des travaux récents, notamment les expériences de Besrerka, sur la vaccination des souris greffées à l'aide de cancer, donnent à cette conviction plus de force.

Nous résumerons sous trois titres l'étude de cette biothérapie :

1° Sérothérapie;
2° Vaccinothérapie;
3° Protéinothérapie.

I. — SEROTHÉRAPIE

Elle consiste à faire agir sur l'organisme du cancéreux le sérum d'un animal imprégné soit par injections parentérales, soit autrement (buccale) de cancers, notamment humains (broyats, filtrats, greffes, etc...).

Dès 1893, Paul Gibier émit le premier cette idée; Jean Héricourt et Richer (1895), ainsi que de nombreux autres auteurs ont poursuivi ces recherches.

On broie aussi finement que possible une tumeur (ostéosarcome humain) stérilisé et, après filtration, on obtient un liquide rougeâtre renfermant dans son intérieur « des cellules désorganisées, des globules sanguins et des microorganismes ». On l'injecte en une fois à un âne ou à un chien que l'on soigne ensuite et dont le sérum est injecté à des cancéreux à la dose quotidienne de 3 à 5 cc.

On remarque une amélioration locale de la tumeur et de l'état général du malade. Dans certains cas, on a pu ultérieurement pratiquer une opération.

Dufour, en 1931, préconise, pendant de longs mois, une injection quotidienne d'une ampoule contenant 1 cc. de pus aseptique, 1 cc. de sérum physiologique et 0 gr. 10 d'uroformine. Sur 3 cas traités, il a obtenu 1 amélioration lente de l'évolution, 1 guérison, 1 mort pour une cause étrangère (sans métastases viscérales ou ganglionnaires à l'autopsie).

Freund et Kaminer ont montré que le sérum humain normal dissout les cellules cancéreuses dans un tube à essai.

tandis que le sérum de malade ayant un cancer a perdu cette propriété.

L'agent cytolitique du sérum normal serait, selon eux, non dialysable, thermolabile, précipitable par l'alcool et soluble dans l'éther. Ils pensent que cet agent est contenu dans la lécithine du sérum, car la quantité de cette lécithine diminue dans le sérum des cancéreux.

Ils attribuent aux sérums irradiés des cancéreux des propriétés cancérolytiques marquées.

SERUMS MICROBIENS

San Félice (1919) injecte dans les veines ou dans la tumeur des cultures non pathogènes de blastomycès paranéoformans appelée « cancrodine ».

Parfois l'état général peut s'améliorer et, quelquefois même, le développement de la tumeur s'arrêter, mais cela dure peu de temps.

Auler et Picard employent un mélange de sérum antiscarlatineux, antistreptococcique, antidiphtérique et antitétanique.

II. — VACCINOTHÉRAPIE

Elle consiste à administrer à un cancéreux, soit des substances extraites de tissu néoplasique, soit même de ce tissu néoplasique, afin de déterminer dans son organisme une réaction susceptible de s'opposer au développement du cancer.

Les premiers, Von Leyden et Blumenthal (1902) ont tenté des expériences dans ce sens.

En 1923, Joseph Thomas utilisa des autolysats de tumeurs laissées plusieurs mois à l'étuve. Il obtint des résultats satisfaisants au point de vue amélioration de l'état général et même une régression de certaines tumeurs.

Keysser, dès 1914, avait déjà tenté d'influencer le cancer à l'aide d'autolysats de deux jours utilisés comme complément de l'acte opératoire et dans le but de prévenir les récidives. En 1928, ce même auteur écrit que la vaccinothérapie post-opératoire a augmenté les chances de guérisons jusqu'à 90 %.

Mtodragovicth (1929) traite un cancer de l'utérus (épithélioma spinocellulaire) à l'aide de la méthode de Yoannovich, qui consiste à pratiquer des injections sous-cutanées de produits de désintégration de la tumeur même du malade, désintégration obtenue par des ferments digestifs. Le résultat de cette méthode, dans ce cas, fut une amélioration générale et surtout locale considérable. La tumeur disparut complètement, et la malade, trois ans après, ne présentait plus trace d'évolution néoplasique.

Rubens Duval, en 1932, apporte cinq observations de cancers du corps thyroïde traités par « protéinothérapie

spécifique ». Les résultats furent satisfaisants, et l'auteur put constater, pour certains cancéreux, non seulement une prolongation de la vie, avec atténuation de la douleur, mais encore une régression de la tumeur.

En 1931, Citelli nous fait connaître quinze cas de tumeurs malignes traités par lui depuis 1919. Sur les quinze cas, il eut fallu tenter quinze résections totales du maxillaire supérieur.

Dès les premières injections, des résultats heureux se manifestèrent qui se confirmèrent bientôt. C'est ainsi qu'en 1931, dix cas pouvaient être donnés comme guéris. Définitivement pour huit de ceux-ci. Pour un seul, le traitement avait été complété par des applications de radium.

Cuvier et Carrère (1931) apportent les observations de 58 malades traités à l'aide d'extraits de tumeurs. Dans 4 cas, la thérapeutique ne fut suivie d'aucun changement; par contre, les saignements furent heureusement influencés dans 29 cas, les douleurs dans 46 cas, l'état général dans 28 cas. Les auteurs ont observé un retard de l'évolution dans 14 cas et une régression dans 6 cas.

En 1934, Montpellier (J.) et ses collaborateurs (MM. Chiapponi, Bartoli, Caillot et M^me^ Bartoli) soulignent les heureux effets qu'ils ont obtenus chez les cancéreux inopérables à l'aide d'extraits de tumeurs diverses, extraits débarrassés de protéine, résultats momentanés, mais non moins remarquables.

Besredka a mis en évidence les possibilités de la vaccination dans le cancer par les expériences suivantes :

Lorsqu'on insère *sous* la peau d'une souris une émulsion filtrée de bouillie sarcomateuse, on détermine, dans les huit jours, l'apparition d'une tumeur qui augmente rapidement de volume et finit par entraîner de façon constante et, en général, sans métastases la mort de l'animal.

Si l'on injecte *dans* la peau une forte dose de sarcome, il se produit également une tumeur qui finit par s'ulcérer à la peau, détermine des métastases et entraîne en général la mort de l'animal. D'autres fois, cependant, la tumeur régresse, disparaît sans laisser de traces et l'animal survit.

Si, maintenant, on injecte une faible dose de sarcome dans la peau, il se produit d'abord une petite tumeur, mais, arrivée à la dimension d'une noisette, celle-ci, au lieu de se développer, commence à s'affaisser vers le quinzième jour, s'ulcère, se recouvre d'une croûte qui tombe en laissant une simple cicatrice, et l'animal guérit. Ce sarcome intra-cutané, quoique présentant tous les caractères histologiques de la tumeur maligne, se comporte donc comme une tumeur bénigne, alors que le sarcome sous-cutané est fatal à brève échéance. Seule, la *localisation* de la tumeur semble imprimer à celle-ci la bénignité ou la malignité de l'évolution.

a) *Immunisation antisarcomateuse.*

M. Besredka rapporte quelques expériences types :

1° 4 souris sont préparées par injections sarcomateuses dans la peau. Quand la tumeur a disparu et que tout est rentré dans l'ordre, on réinocule ces souris dans la peau; aucune réaction n'apparaît plus. Dix jours après, même inoculation, même résultat négatif, alors que sur 9 des 10 souris témoins se développe la tumeur habituelle;

2° 5 souris sont préparées comme ci-dessus. Après la disparition des tumeurs, on inocule l'émulsion sarcomateuse *sous* la peau. Aucune de ces souris ne présente de tumeur, tandis que 10 sur 10 souris témoins présentent les sarcomes caractéristiques;

3° 3 souris, après même préparation, sont inoculées dans le péritoine. Rien de pathologique n'apparaît chez ces animaux, tandis que 3 sur 3 des souris témoins présentent une péritonite sarcomateuse.

Bref, les souris, préparées par la voie intra-cutanée, au moyen d'une faible dose de sarcome, sont protégées contre une dose mortelle de même tumeur que celle-ci, soit inoculée dans la peau, sous la peau, dans le péritoine.

Epithélioma du lapin. — Cette tumeur est particulièrement maligne, surtout en injection intra-testiculaire. En plus de l'orchite, on constate toujours de nombreuses métastases.

Au contraire, si l'on injecte l'émulsion d'épithélioma *dans* la peau du lapin, on voit apparaître, après 5 ou 6 jours, comme pour le sarcome de la souris, une petite nodosité qui reste d'abord stationnaire, puis régresse et se résorbe entièrement.

Jamais on n'observe de métastase dans ces conditions. Une seconde, une troisième injection dans la peau ne déterminent aucune réaction.

b) *L'immunisation antiépithéliomateuse.*

Si l'on injecte chez des lapins préparés par injection d'épithélioma dans la peau, une émulsion d'épithélioma dans le testicule, on ne constate rien d'anormal. 3 lapins sur 3 ainsi traités ne présentèrent aucune réaction, tandis que 3 témoins sur 3 furent atteints d'orchite avec les métastases habituelles. « De l'ensemble de nos expériences, dit M. Besredka, il résulte que les lapins porteurs d'épithélioma intra-cutané expérimental, acquièrent, après résorption de ce dernier, une immunité vis-à-vis de cette tumeur, que celle-ci soit réinoculée dans la peau ou dans les testicules.

Conclusions

1° On croyait généralement jusqu'ici que dans la production des néoplasmes, il s'agissait de greffes et non point

de virus. Les faits exposés par M. Besredka s'inscriraient nettement en faveur du virus;

2° Il semble que, tout au moins dans les faits expérimentaux exposés plus haut, l'auteur ait mis en œuvre le procédé classique de la vaccination consistant à créer une maladie atténuée par rapport à l'affection grave contre laquelle on cherche à se défendre. En localisant le processus néoplasique dans la peau, on réalise une maladie bénigne qui fait office de vaccin à l'égard de la tumeur maligne correspondante

Quoique restée jusqu'ici uniquement sur le plan expérimental et quoique l'auteur se garde de toute extension ou généralisation hâtive, on comprend l'importance de cette notion de la vaccination de certains concers qui pourrait être, l'âvenir nous l'apprendra, grosse de conséquences.

SUBSTANCES UTILISÉES

Autolysats. — Fournis par l'autolyse des tissus cancéreux poursuivie durant plusieurs jours dans des conditions qui varient avec les expérimentateurs.

Extraits protéiniques. — Comme pr exemple l'utilisation des globulines extraites des tumeurs (Rubens Duval).

Cet auteur ayant constaté qu'il existe dans les tumeurs, d'une part, des substances nocives (soit toxiques, soit excitantes de la prolifération cellulaire, dangereuses même à faibles doses) et, d'autre part, des substances exerçant une action favorable sur l'évolution des tumeurs, a institué un traitement protéinothérapique par des globulines (spécifiques de la variété des néoplasmes dont elles proviennent) et qu'on appelle « gloxines ».

Rubens Duval, avec ses dilutions de l'ordre de 10^{20}, instaure une thérapeutique par voie buccale entièrement homéopathique. On fait boire chaque jour, le matin à jeun

ou une demi-heure avant les repas, le contenu d'une ampoule contenant une gloxine d'une tumeur semblable à la sienne, mis dans un peu d'eau sucrée ou non (s'il y avait des difficultés on pourrait aussi l'injecter par voie hypodermique).

Ce traitement peut être prolongé des mois et des années sans interruption. On a remarqué les bons résultats de la protéinothérapie comme préparation à l'acte chirurgical; on peut l'employer comme complément.

Broyats de tumeurs fraîches. — Filtrés sur bougie ou grossièrement sur gaze.

Extraits divers dont la préparation peut être variée à l'infini. — L'idée directrice est celle-ci : retirer au maximum d'un tissu tumoral les substances x, de provenance microbienne (éventuelle) ou cellulaire, en s'appliquant d'une part à ne pas diminuer leur volume antigénique, d'autre part à éliminer le plus possible les substances inutiles ou nuisibles. On peut rattacher à ce procédé la technique de Tierry de Martel. De Martel greffe sous la peau du cancéreux une parcelle de sa tumeur primitive. Dès que le développement s'est fortement affirmé, irradiation. Les substances mises en liberté vaccineraient l'organisme.

Fichera a obtenu des résultats favorables avec des tissus embryonnaires autolysés.

Il emploie des substances provenant d'embryons de 2 à 6 mois, autolysés pendant 2 mois de façon à diminuer l'activité des autolysats. Les injections sont faites localement ou à distance. Les résultats obtenus sont : sur 32 malades traités, 5 ont paru guéris, 5 en voie de guérison; chez 8, il n'y a eu aucun changement et chez 14 le traitement a été interrompu pour diverses raisons.

Coffey et Humber ont expérimenté sur 450 personnes une méthode par extraits d'organes.

Après deux ou trois doses initiales, graduelles, d'extrait de cortex supra-rénacle par voie sous-cutanée, on injecte deux fois par semaine 0,7 cc.

258 malades avaient des carcinomes du sein, de l'utérus, du rectum, de l'estomac; 1/13 seulement du nombre total des malades avait des sarcomes.

Ils sont arrivés aux conclusions suivantes :

1° L'extrait administré à ces malades n'a pas une influence sélective sur l'augmentation ou la nécrose des tumeurs malignes;

2° La nécrose de ces tumeurs est préjudiciable aux malades, car elle produit des hémorragies, de l'anémie, de graves fistules, des abcès avec perforation, des péritonites;

3° La guérison de la tumeur maligne chez les malades atteints de carcinomes ou de sarcomes avancés n'a pas lieu et on ne peut attendre aucun résultat de l'emploi de l'extrait;

4° Le seul bénéfice de cette méthode est une augmentation de l'appétit, de la tonicité musculaire et du bien être général chez les malades qui ne sont pas trop loin de la mort.

Maisin et Pourbaix emploient des extraits lipoïdiques d'organes pour le traitement du cancer. Ils injectent 2 à 3 fois par semaine 5 cc. de la solution.

Cette méthode n'est pas idéale, mais a donné quelques résultats : cicatrisation parfois complète dans les cas de petit cancer de la peau; beaucoup sont influencés favorablement. Employée seule, elle n'a aucune valeur pratique, car le traitement dure plusieurs mois; mais elle a une réelle valeur comme méthode adjuvante des traitements classiques habituels (radiations et chirurgie).

Le Docteur Mercier a aussi employé des extraits lipoïdiques.

RÉSULTATS

Il faut se montrer très prudent dans l'acceptation des observation de « guérison totale » relatée par quelques auteurs.

La plupart des produits utilisés ont eu une action évidente. C'est là une question de fait : action surtout marquée sur les phénomènes « secondaires » (hémorragies, douleur), sur l'état général (asthénie, amaigrissement) et parfois même sur la tumeur qui régresse momentanément.

III. — PROTÉINOTHÉRAPIE

Elle a pour principe d'appliquer au traitement du cancer la thérapeutique générale de choc.

Lumière sensibilise le sujet cancéreux avec une albumine étrangère quelconque, puis injecte la même albumine dans la tumeur pour déterminer à ce niveau des phénomènes de floculation qui compromettent la vitalité des tissus néoformés et qui, peut-être, arrêteront le processus prolifératif. Mais il faut souligner que ce n'est là qu'une hypothèse thérapeutique.

Les substances qui ont été utilisées dans cette méthode sont très variées : substances colloïdales, lait, liquide ascitique et pleural, sang du malade ou de consanguin, sérums thérapeutiques divers, ultra peptone de Sivori (P.-E. Martin). Quelques résultats encourageants ont été obtenus, et voici ce que dit Bérard (L.), à propos d'essais poursuivis dans son service : « Ces produits ont procuré à la plupart de nos malades un relèvement certain de l'état général, parfois une diminution et un assèchement temporaire des masses humorales du sein, de l'estomac, du col utérin. Les douleurs étaient atténuées, les hémorragies enrayées, l'appétit relevé. Il n'y eut aucune guérison par cette méthode seule, mais des prolongations chez des sujets soumis également à la chirurgie et à la radiothérapie, dans des conditions telles qu'on s'attendait au début du traitement à une issue fatale prochaine. »

CHAPITRE II

TOXICOTHÉRAPIE

La cellule cancéreuse est sensible à l'action d'un grand nombre de substances. Nous en avons déjà vu quelques-unes au cours des chapitres précédents. Ici, nous grouperons les substances d'origine biologique qui ont suscité de nombreux travaux avec des résultats qui, non tout à fait satisfaisants au point de vue thérapeutique, sont cependant intéressants à connaître. Dans ces dernières années, on a reconnu l'action toxique élective pour la cellule cancéreuse de nouvelles substances; ce sont les venins, les filtrats de certaines cultures microbiennes, certaines substances protéolytiques. Leur action est encore bien mystérieuse et leurs indications ne sont pas toujours très précises; mais les résultats déjà obtenus permettent d'encourager les recherches dans cette voie.

Nous envisagerons :

1° Les venins;
2° La bactériothérapie;
3° Les substances protéolytiques.

I. — LES VENINS

Quelques constatations ont aiguillé les chercheurs dans cette thérapeutique. On a constaté, depuis longtemps, que l'on n'observe pas de cancers chez les animaux venimeux. En 1902, M. Calmette, mordu au bras par un cobra, éprouva une anesthésie très nette le long des nerfs du bras; cette anesthésie fut arrêtée par l'injection de sérum. A New-Orléans, M. Dye observa chez un cancéreux mordu par un serpent l'affaissement et la disparition de la tumeur. Ces observations suscitèrent des travaux divers en Amérique et en France.

MM. Laignel-Lavastine et Koressios publièrent, en février 1933, six observations de cancéreux souffrant de douleurs très vives nécessitant l'emploi de la morphine et traités par des doses élevées de venin (1/10^{e} de milligramme). Dans tous ces cas, les auteurs avaient constaté d'abord une réactivation de la douleur, puis le venin de cobra apparaissait comme un analgésique très puissant pouvant supplanter la morphine dans des cas inopérables.

MM. Monaelesser, de New-York, et Taguet, de leur côté, ont poursuivi leur expérimentation sur 115 malades atteints de formes cliniques diverses de cancer. Leurs constatations révèlent une amélioration de la douleur entre la première et la cinquième injection.

Si ces communications permettent de mettre en évidence l'action analgésiante des venins sur les cancers, il ne faut cependant pas croire que toute leur action se borne là. On observe, en effet, chez certains malades traités, une amélioration de l'état général et un retard de l'évolution cancé-

reuse vers la cachexie permettant de se demander s'il ne se produit pas un arrêt et une régression des tumeurs. En 1933, Calmette, Sacuz et Costil ont apporté une base expérimentale précise à ce dernier point de vue. Ils ont noté l'action évidente du venin de cobra sur le carcinome de la mamelle, expérimental puis spontané, de la souris. Il se produit, en effet, un arrêt de l'accroissement, un ramollissement, une nécrose, une fonte et souvent même une disparition de la tumeur (dans 2 cas sur 6).

En conclusion, ces faits expérimentaux permettent de conclure que le venin de cobra a une action analgésiante et une action favorable sur l'état général et sur la disparition de la tumeur elle-même.

VENINS UTILISÉS ET MODE D'EMPLOI

Le venin de cobra n'est pas le seul venin qui ait été utilisé. Tous les venins de serpents semblent se montrer efficaces. Billard a utilisé le venin de vipère. Le venin de *Vipera aspis* et de *Cerastes cornutus* du Sud Algérien a été expérimenté par Dodel et Pitou, de Clermont-Ferrand, de 1929 à 1934; il aurait permis d'enregistrer une amélioration des algies et parfois même l'arrêt momentané de la tumeur.

Le venin de lachesis (Vellard, Penna et Vianne, Calderon) paraît avoir une action plus limitée, quoique appréciable, mais il a donné parfois de légers accidents (anémie, troubles hépatiques et rénaux).

Et. Sergent a expérimenté sans succès le venin de scorpion. Yonnanovitch et Chabovitch disent avoir obtenu quelques succès en 1932 grâce au venin d'abeille.

Les doses injectées sont titrées en unité souris; l'unité souris est la quantité minimum de vaccin pouvant tuer une souris de 20 gr. entre 5 et 7 heures. Il y a deux méthodes

thérapeutiques : 1° celle qui consiste à injecter, à 3 à 5 jours d'intervalle (selon le résultat), des doses progressives infinitésimales, depuis 2 1/2 unités souris; 2° celle qui consiste à utiliser d'emblée des doses plus fortes, titrées à 10 unités souris par cc.

Dans l'une et l'autre méthode, les injections sont indolores et ne doivent être pratiquées que par voie hypodermique. Le chauffage des ampoules de venin à une température inférieure à 70° permet d'éviter des phénomènes de choc qui pourraient suivre l'introduction dans l'organisme de substances aussi actives. Avec MM. Dumatras et Bidault, voici la préparation injectable mise au point : solution de panglobuline de sérum de chèvre et de cobaye, solution de panglobuline de rate de mouton + venin de cobra purifié, 10 unités pour une ampoule de 2 cc. On augmente progressivement l'apport du venin pour éviter l'accoutumance. Pour réaliser un surcroît d'antigènes, on fait de l'autosérothérapide au malade. L'action immunitaire recherchée doit être complétée par un traitement diététique (alimentation phosphorée et non carnée, éviter aussi la cholestérine qui est cancérigène).

Mécanisme d'action.

M. Calmette a émis une hypothèse pour expliquer l'action anti-algique de la cobra-toxine. Il paraît très vraisemblable, grâce aux neuro-toxines que contient le venin, ou en tout cas grâce à son affinité spéciale pour la fibre nerveuse, ce venin entrerait en combinaison avec certains phosphatides prenant part à la constitution de la fibre nerveuse, principalement la lécithine, en provoquant un complexe qui supprime la sensibilité à la douleur, sans nuire à la conductibilité motrice.

Résultats.

Grâce aux nombreuses statistiques publiées jusqu'à ce jour, nous pouvons confronter les résultats des différents expérimentateurs. Les uns sont franchement positifs, améliorent les algies et même, parfois, la tumeur ; ce sont d'abord ceux de Laignel-Lavastine et de Monaelesser, déjà vus, puis ceux de Vellard, Penna et Vianna (1934), de Fracassini, de Korbler (1935), qui ont obtenu, tous, une lyse fragmentaire, parfois même une nécrose rapide de toute la tumeur.

Par contre certains auteurs ne leur attribuent pas un rôle aussi efficace .Grasset et de Ligneris (1935) n'ont obtenu que des résultats douteux, et Kirocher (1396) leur arcorde une action analogue à celle de la morphine, sans plus; d'autres résultats, enfin, sont franchement nuls et même déplorables: ceux de Calderon et de Laveran (1935) qui, traitant aussi bien des tumeurs expérimentales que des cancéreux, ont vu le néoplasme garder toute sa vitalité, l'index caryocinétique rester invariable.

II. — BACTÉRIOTHÉRAPIE

Nous allons voir les principes de deux méthodes qui utilisent dans le traitement des cancers les microbes ou les filtrats de culture microbienne. Ces deux méthodes sont : 1° les toxines de Coley; 2° la méthode de Shwartzman.

A) TOXINES DE COLEY

Le principe de cette méthode repose sur un ensemble de faits évidents : c'est l'action salutaire sur le cancer de certaines infections. En 1866, Bush remarqua l'influence favorable d'un érysipèle intercurent sur l'évolution de sarcomes multiples de la face. De là vint l'idée d'utiliser les toxines du streptocoque érysipélateux. Coley, dès 1895, après la découverte du streptocoque par Fehleisen, en 1882, mit au point et appliqua cette méthode systématiquement. Il emploi des cultures de strepto tués par la chaleur, auxquelles il adjoint du *bacillus prodigiosus*, dans le but d'exalter la virulence du streptocoque et de renforcer aussi l'action du vaccin.

Le produit est injecté soit par voie sous-cutanée à doses croissantes (en commençant par 1/4 de goutte et en augmentant la dose de 1/4 à 1/2 goutte jusqu'à la dose moyenne de 4 à 6 gouttes, qui entraîne une petite réaction caractérisée par une légère élévation de température avec un petit frisson), soit directement dans la tumeur, en suivant les mêmes principes.

Cette méthode permit à Coley de rapporter en 1907 10 cas de guérison de sarcomes se maintenant depuis plus

de trois ans, alors que 4 cas n'avaient pas été opérés et, en 1911, au Congrès Français de Chirurgie, de présenter 65 cas de sarcomes traités par sa méthode, dont 37 étaient restés guéris et en bonne santé entre 3 et 18 ans après le traitement. Ainsi, Coley pouvait-il poser les principes généraux de la méthode qu'il décrivait : si un essai de peu de durée (2 à 3 semaines) avec les toxines seules n'amène pas d'amélioration, on intervient, mais beaucoup moins radicalement que d'habitude (parfois simple curettage ou amputation basse dans les cas graves) et on fait toujours suivre l'intervention d'un emploi prolongé de toxines comme mesure prophylactique contre la récidive locale et les métastases.

Résultats. — Cette méthode n'est pas sans inconvénients (danger de choc, nausées, céphalalgies, fièvre intense, amaigrissement rapide et de longue durée. En 1934, Coley a publié une statistique de 171 cas de sarcomes des os longs de diverses natures histologiques, traités comparativement par des méthodes différentes. Dans un groupe de 60 cas traités par les rayons X ou le radium seul, il n'y a pas un seul cas confirmé par l'examen histologique qui soit resté guéri après 3 ans, la plupart mourant dans l'année. Dans l'autre groupe de 111 cas traités par les toxines seules, ou les toxines et les rayons, ou les toxines et l'amputation, 52 cas ont une guérison datant de 4 à 28 ans. En particulier, sur 39 cas de sarcomes périostiques, traités par l'amputation et les toxines, 51 % sont guéris depuis plus de 4 ans, tandis qu'aucun des malades traités par l'amputation seule n'a vécu plus de 3 ans.

Il est à noter qu'en 1927, MM. Nové, Josserand et Tavernier, en 1934, M. Sabrazès, ont publié des résultats aussi favorables sur des statistiques cependant moins importantes.

Il semble donc, devant de tels résultats, que les toxines de Coley trouvent leur indication dans tous les sarcomes et surtout dans les sarcomes des os longs, dans lesquels on a obtenu de bons résultats. Par contre, on doit moins

attendre de cette méthode dans le traitement des tumeurs à myéloplaxes et on doit la rejeter complètement dans la cure des épithéliomas qui constituent donc la vraie contre-indication de cette bactériothérapie.

Quoique limitées, ses indications thérapeutiques sont bien précises, et la méthode de Coley constitue par là, grâce à certains résultats satisfaisants, un atout sérieux dans la médication anticancéreuse.

B) LE PHENOMÈNE DE SHWARTZMAN

En 1928, Grégory Shwartzman, de New-York, a décrit un fait immunologique nouveau : un filtrat de culture microbienne injecté dans le derme d'un lapin provoque une légère réaction inflammatoire qui va en s'atténuant chez les animaux témoins; si, le lendemain, on injecte, par voie veineuse, un peu de ce même filtrat, il apparaît une réaction hémorragique intense au niveau de la région dermique préparée la veille.

Il semble que, sous l'influence de l'injection première préparante, les vaisseaux du derme aient acquis une fragilité que vient aggraver l'injection intraveineuse de ce même filtrat microbien toxique: c'est à ce phénomène que Shwartzman a décrit sous le nom de « réactivité cutanée locale aux filtrats bactériens », que Gratia et Linz ont donné le nom d' « allergie hémorragique ». Ce fait a une très grande importance pour expliquer la genèse de processus hémorragiques ou de certaines réactions au cours de maladies infectieuses. Il a aussi un très grand intérêt en cancérologie, car Gratia et Linz ont constaté en 1932 que des filtrats bactériens, capable de produire le phénomène de Shwartzman cutané, déterminent, par injection intraveineuse, une nécrose hémorragique et une régression de tumeurs malignes du cobaye. Cette observation fut confirmée par celle de Shwartzman et Michaïlovsky, Duran-Reynols et Apitz, chez le cobaye, la souris, le rat.

Shwartzman a injecté à des souris porteuses d'un sarcome expérimental un filtrat de B. entéritides : sur 20 animaux traités, 15 présentèrent une nécrose hémorragique et 8 tumeurs régressèrent complètement.

Mais souvent le filtrat microbien exerce en même temps une action toxique générale pouvant aboutir à des intoxications graves, même mortelles. Pour éviter de pareils accidents, on peut mélanger le filtrat microbien avec l'antisérum homologue : le mélange a le même pouvoir de nécrose hémorragique, mais une toxicité générale moindre. Et sur 132 souris traitées par un filtrat de B. typhique partiellement neutralisé par le sérum antityphique, Shwartzman observa une régression complète de la tumeur dans 21 cas.

Il y a d'ailleurs un rapport étroit entre le pouvoir qu'a la culture filtrée d'un microbe de produire la réactivité hémorragique locale et l'effet inhibiteur qu'exerce une infection par ce microbe sur le sarcome expérimental.

Les microbes qui ne produisent pas le phénomène de Shwartzman, comme le staphylocoque, ne sont pas doués du pouvoir de faire régresser les tumeurs. Et il est intéressant de constater que le streptocoque et le B. prodigiosus que Coley emploie sont justement des microbes capables de donner le phénomène d'allergie hémorragique, de même que c'est l'érysipèle, dermite streptococcique, qui est l'infection exerçant souvent une action salutaire sur les tumeurs. C'est donc probablement par l'intervention du phénomène de Swartzman ou d'un phénomène analogue que l'on peut expliquer l'action de l'érysipèle ou des toxines de Coley.

Ces résultats expérimentaux autorisent l'application de cette méthode à l'homme, soit en injectant un filtrat de culture, associé à son sérum spécifique pour en diminuer la toxicité, soit en ayant recours à des injections de microorganismes non pathogènes, mais capables de déterminer la réaction hémorragique du phénomène de Shwartzman.

III. — SUBSTANCES PROTÉOLYTIQUES

Avant la découverte de la radiothérapie, l'intérêt des chercheurs était tourné vers des substances qui (en dehors des produits chimiques) pouvaient réaliser des nécroses plus ou moins étendues et plus ou moins électives par leurs propriétés protéolytiques. Actuellement, l'emploi de ces substances ne présente presque plus qu'un intérêt historique; elles sont très peu utilisées; ce sont : la trypsine et un ferment protéolytique.

A) LA TRYPSINE

Le premier, J. Beard, d'Edimbourg, l'a utilisée en raison de conceptions théoriques sur le rôle du pancréas dans la genèse du cancer. Il l'a expérimentée chez la souris et arrivait, par ce moyen, à déterminer la dégénérescence des cellules néoplasiques, tout en respectant les tissus normaux environnants.

Blumenthal, Gergell, Doppingham ont confirmé expérimentalement cette thérapeutique. Cependant, en clinique, elle n'a donné que de médiocres résultats. Les échecs sont fréquents et les améliorations exceptionnelles. Pysey, après avoir traité 7 sarcomes inopérables, n'en vit qu'un amélioré; les autres se terminèrent par une cachexie rapide.

B) FERMENT PROTÉOLYTIQUE

Von Leyden et Bergell ont essayé un ferment protéolytique sur 3 sarcomes, mais les résultats n'ayant pas satisfait leurs espérances, ils abandonnèrent cette méthode.

CHAPITRE III

ORGANOTHÉRAPIE

Lorsque l'on songe au rôle fondamental que possèdent certains organes, par exemple l'hypophyse, la parathyroïde, dans la croissance de l'individu et dans le maintien de son équilibre métabolique, on peut facilement admettre, *à priori*, le rôle des sécrétions glandulaires et autres sur le développement de la culture cellulaire que représente le cancer.

L'observation des faits de pathologie humaine et de pathologie animale expérimentale met en évidence l'action de certains organes administrés sous formes diverses sur le développement et même sur l'apparition du cancer. Ainsi, par exemple, en 1936, James Murphy a montré que des extraits de placenta, de peau, de glandes mammaires, d'embryons inhibent certaines greffes cancéreuses chez la souris.

Cette action peut se poursuivre dans deux sens opposés, accélérateur ou freinateur. Il ne semble pas, d'ailleurs, que pour tous les organes, l'action se soit toujours montrée rigoureusement systématisée dans un sens déterminé entre les mains des différents observateurs.

Baronaki, Naame, Joseph Leriche, Fichera se sont faits les défenseurs de ces conceptions et les protagonistes fervents de l'organothérapie dans la thérapeutique du cancer.

Il semble que l'on puisse tirer de l'organothérapie des résultats intéressants. Et ces résultats, pour partiels qu'ils soient, autorisent toutes tentatives poursuivies dans ce sens.

ne serait-ce que dans le but de préciser cette action et de faire progresser la question.

Nous allons passer en revue quelques extraits organiques qui ont été utilisés.

1. Glande thyroïde.

Alors que certains auteurs pensent qu'elle aurait une action freinatrice, d'autres lui attribuent un rôle accélérateur. F. Page et W.-H. Bishop, en 1918, mentionnent des guérisons de cancers obtenus avec des extraits de thyroïde. Naame fait de ces extraits le médicament de premier plan de la cancérose.

Joseph Leriche accorde à la thyroïde un rôle polyvalent dont le cancéreux a souvent lieu de faire son profit.

2. Glande parathyroïde.

Godzicher et Rosenthal lui attribuent une action faiblement freinatrice. On connaît son rôle sur le métabolisme du calcium; or, il semble que la déficience du calcium participe à la création d'un terrain favorable au cancer. Thomson pense que les glandes parathyroïdes jouent avec l'antéhypophyse un rôle primordial d'équilibre sur la croissance des tissus.

3. Thymus.

Freund et Kraminer lui attribuent une action destructive certaine sur les cellules cancéreuses. Son atrophie, au cours de l'âge, expliquerait l'apparition du cancer chez l'homme âgé, peut-être en privant le tissu conjonctif d'un contrôle freinateur.

4. Râte.

Fichera, Maisin ont utilisé l'extrait splénique qui, pour eux, paraît posséder un rôle antinéoplasique certain. On

connaît, en effet, la rareté des métastases cancéreuses dans le tissu splénique.

5. Glandes sexuelles.

Scheffer admet que les glandes sexuelles et la thyroïde sont les facteurs essentiels de l'équilibre dynamique anti-néoplasique.

Brown-Sequard donnait déjà des extraits testiculaires aux cancéreux.

Les extraits testiculaires agissaient aussi bien que les ovariens. Chez la femme, soit directement, soit par l'intermédiaire de sécrétions hypophysaires. Les extraits ovariens seraient moins actifs, encore qu'il paraisse démontré que les injections de folliculine favorisent chez l'animal l'apparition des néoplasmes.

6. Foie.

Comme la rate, le foie possèderait un pouvoir empêchant sur les cellules néoplasiques. On sait le rôle considérable de cette glande dans l'équilibre neuro-végétatif.

7. Pancréas et son hormone : l'Insuline.

Il semble posséder une action empêchante. Une fois développée, la tumeur possède un métabolisme hydrocarboné tout à fait particulier elle se procure son énergie vitale par fermentation et non par oxydation du glucose. Le résultat de cette fermentation est la production d'acide lactique; la tumeur en fabrique plusieurs fois son propre poids par heure. Son développement se trouvera donc jugulé si l'on réduit sa ration d'hydrates de carbone en fixant ces derniers au foie et aux muscles par une thérapeutique appropriée.

Warburg et ses collaborateurs ont établi en 1923 que le métabolisme des glucides était toujours beaucoup plus actif

dans les tissus néoplasiques que dans les tissus normaux. Cette activité peut atteindre soixante-dix fois la normale.

Le surplus d'énergie nécessaire au développement des cellules tumorales leur est fourni sous forme d'acide lactique résultant d'une fermentation anaérobie du glucose.

Celui-ci, normalement, se combine à l'oxygène pour donner de l'acide carbonique et de l'eau. D'après Warburg, les cellules néoplasiques seraient capables de se fabriquer en dix heures une quantité d'acide lactique équivalente à leur propre poids et, de ce fait, de consommer jusqu'à soixante-dix fois plus de glucose que les cellules normales.

Goltrain, Revesz, Wolff, en 1928, démontrent que l'absorption de glucose provoque une augmentation du quotient respiratoire chez l'individu normal, mais non chez le néoplasique, ce qui démontre chez ce dernier un métabolisme du glucose anormal.

Rondoni, Braustein établissent que des injections de glucose activent la croissance des tumeurs expérimentales chez la souris. Ils démontrent que la glycosurie des diabétiques disparaissait s'il leur arrivait de devenir néoplasiques, la tumeur absorbant le glucose qui, auparavant, se perdait dans les urines.

La synthèse de toutes ces observations ne laisse aucun doute possible sur les modifications fondamentales qu'a subies, chez les néoplasiques, le métabolisme des glucides. L'on comprend alors très bien pourquoi, immédiatement après la découverte de l'insuline, l'on a essayé de faire participer les malades atteints de tumeurs aux bienfaisants effets de cette hormone qui se révélait si utile dans le traitement du dérèglement d'un autre métabolisme du glucose : le diabète.

Risse et Poos, en 1924, publient des observations faites sur une greffe tumorale : avec des injections quotidiennes d'insuline à doses minimes, ils observèrent un ralentissement sensible de la croissance de la tumeur, puis l'arrêt total de son développement.

Murmer et Ruff, plus tard, confirmèrent les mêmes faits. Silberstein, Freud, Revesz, en 1925, paraissent avoir été les premiers à essayer avec succès l'insulinothérapie antitumorale chez l'homme. Ces auteurs sont parvenus, par le traitement insulinique, à réduire un néoplasme inopérable de l'intestin à un point tel que l'on put ensuite opérer avec succès. Dans d'autres cas, les masses tumorales furent disloquées et lysées par l'injection directe d'insuline dans le tissu malade.

En 1931-1933, S.-F. Gomès Da Costa a pu obtenir, par l'emploi d'une pommade à base d'insuline, une élimination complète des tissus malades et une cicatrisation parfaite dans sept cas de carcinomes cutanés ulcérés. Dans six cas, il s'agissait de néoplasmes ulcérés, dont la cicatrisation fut rapide, entière et sans récidive.

L'influence antinéoplasique de l'insuline paraît s'expliquer par l'hypothèse que l'hormone pancréatique attaque le glucose et lui restitue son oxydation physiologique au lieu de la fermentation lactique anormale.

8. Glandes surrénales.

Elles jouissent d'un pouvoir de régulation sur la prolifération du tissu épithélial.

9. Pré-hypophyse.

Elle accélèrerait la croissance soit directement, soit par l'intermédiaire des hormones sexuelles, ou en synergie avec les parathyroïdes.

10. Intestin.

L'extrait intestinal a été préconisé par Blumenthal. On sait que les métastases intestinales sont exceptionnelles.

11. Moelle diaphysaire (de veau).

On a supposé que la genèse tumorale est déclanchée dans l'organisme vieillissant par l'absence d'un processus régulateur qui était présent dans l'organisme jeune normal. Le fait que, pendant la grossesse, c'est-à-dire pendant la présence dans l'organisme maternel de cellules fœtales en évolution, un néoplasme éventuel régresse souvent, plaide en faveur de cette hypothèse. Simons, chez des souris, réussit à arrêter le développement de tumeurs expérimentales par des injections d'extraits de tissus embryonnaires.

Rosenstein et Kohler, considérant ces faits, se demandèrent si la moëlle diaphysaire des os d'un animal jeune (le veau par exemple) ne comporterait pas un tissu particulièrement riche en ce facteur régulateur hypothétique de croissance. Ils avaient été frappés de la grande différence d'aspect qui existe entre la moëlle rose des os jeunes et le contenu des os d'adultes. Les premiers essais de ces auteurs furent couronnés de succès. Les néoplasiques, traités par des injections d'extrait de moëlle rose, éprouvèrent une amélioration sensible de leur état général; leur tumeurs régressèrent indéniablement et l'un des malades parut même guéri.

CHAPITRE IV

ACTION RECTIFICATRICE SUR LE MÉTABOLISME

1° Les travaux de Warburg ont montré que la cellule cancéreuse jouit d'un métabolisme particulier : elle consomme beaucoup de glucose et n'utilise que très peu d'oxygène. Elle possède donc un pouvoir gycolytique considérable. Pour l'auteur, modifier ce métabolisme et le ramener à son équilibre normal suffirait à rappeler la cellule cancéreuse à sa modalité de cellule normale.

De nombreux essais ont été tentés dans cette voie, ainsi que le rappelle Lambret :

a) Par injections de substances colorantes susceptibles, au dire de Warburg, de paraylser la glycolyse : bleu de méthylène, vert de méthyle, violet de méthyle, bleu isamine;

b) Par introduction, dans la circulation, de catalyseurs d'oxydation, dans le but d'augmenter la fonction réductrice de la cellule cancéreuse;

c) Par suroxygénation dans une atmosphère déterminée;

d) Par administration d'insuline;

e) Par sympatectomie périartérielle.

En définitive, toute intervention d'ordre diététique ou autre, susceptible de diminuer les disponibilités de glucose et d'augmenter l'oxygénation de la masse tumorale, semblerait, *à priori*, agir.

Il ne paraît guère que les résultats obtenus aient confirmé la théorie. Au reste, on est en droit de se demander

si les modifications apportées systématiquement dans ce double sens sur l'organisme du cancéreux, sauf les cas d'exception, ne sont pas faits pour diminuer les facultés de « résistance » et de « réparation » que nécessite la guérison du cancer.

2° *L'alcalose du sang* paraissant favoriser la croissance néoplasique (Moore et Moracjewska, Waterman, Réding, Sloose), il est légitime de tenter de rectifier cette diathèse alcaline chez le cancéreux (Klaszen et Wachtel). Un régime alimenaire, aidé de physiothérapie (culture physique, grand air, etc...), doit s'associer aux médications pharmaceutiques. Hirsch (R.) injecte du sérum physiologique acidifié soit par CO^2, soit par l'acide scorbique et associé à du glutathion réduit;

3° *L'hypocalcémie*, si fréquente chez les cancéreux, doit être également rectifiée;

4° *L'hypercholestérinémie*, qui, pour Roffo, serait également un facteur propice à l'éclosion et au développement du cancer, demande aussi à être redressé.

En résumé, au point où nous en sommes actuellement, il ne semble pas que l'on puisse tirer grand chose d'une intervention sur ces vices du métabolisme.

Les relations évidentes entre le développement du cancer et l'individualité organique du cancéreux laisse entrevoir cependant de grandes possibilités dans ce sens.

CHAPITRE V

CHIMIOTHÉRAPIE

On a essayé, par diverses substances chimiques, d'agir sur la cellue cancéreuse. Le but poursuivi dans ce domaine était d'agir sur la vitalité de la cellule cancéreuse et sur sa faculté de reproduction.

Il ne semble pas illusoire de prétendre agir sur la division cellulaire et d'essayer de détruire les noyaux. Pourquoi serait-il impossible de modifier la nutrition de la masse tumorale ?

Quant aux résultats obtenus, l'examen tout objectif des faits oblige à les reconnaître très contradictoires, sinon discutables, en tout cas très imparfaits et peu concluants. D'autre part, certaines substances sont d'une manipulation délicate, et la dose thérapeutique étant très voisine de la dose toxique, l'expérimentateur voit diminuer ses chances s'ils n'observe pas un contrôle rigoureux.

Les produits chimiques utilisés ont été des plus variés; une classification nous semble nécessaire afin d'en faciliter une revue générale. Nous verrons tout d'abord :

1° Métaux et métalloïdes;
2° Substances organiques;
3° Substances diverses.

Nous terminerons par une étude sur la colchicine que nous avons expérimentée au Centre Anticancéreux de Bordeaux avec le Professeur de Grailly (R. de Grailly et J. Nicolau, *A propos de l'action de la colchicine sur les tumeurs*, Soc. Anat. Cliniq. des Hôpitaux de Bordeaux, mai 1943).

I. — MÉTAUX ET MÉTALLOIDES

Le plomb.

Certains auteurs avaient remarqué la rareté du cancer chez des ouvriers travaillant le plomb (imprimeurs, plombiers, peintres).

Ils ont utilisé le Pb colloïdal, acétate, hyposulfite, iodure, carbonate, phospahte, sulfure, hydroxyde.

Ce métal agirait, d'après C. Wood, en déterminant une insuffisance vasculaire (trombose) dans les foyers cancéreux. En 1922, Blair Bell aurait obtenu 15 % de guérison des cancéreux avec des injections de 0 gr. 5 de Pb collodal, à raison de 10 cc. tous les 5 jours. Mais d'autres auteurs sont moins optimistes avec cette méthode.

Pour Carrère, l'heureuse action serait manifeste sur l'état général et amènerait souvent le retour des forces, le sommeil et freinerait les hémorragies.

On a prétendu que l'imprégnation des cellules néoplasiques par le plomb multiplie la vulnérabilité de ces éléments à l'égard des radiations.

Duroux a utilisé une pommade au plomb pour le traitement local des épithéliomas cutanés.

Le plomb a été associé à d'autres corps: Se, Te, Zn, Bi, Cu. En 1928, Tood et Dilling ont utilisé le séléniure de Pb. Certains affirment qu'il est sans action; d'autres, qu'il est plus avantageux que le Pb colloïdal.

Les produits uitlisés par Todd ont été préparés par Taylor et Lloyd (teneur en Pb de 0,4 p. 1.000, injections intraveineuses de 10 à 25 cc., soit 4 à 10 cgs. de Pb; 1 ou 2 fois par semaine, au bout d'un mois 30 à 50 cgs., 2 mois de

repos et recommencer jusqu'à 18/20 gr. en 8 à 10 mois).

Les résultats obtenus par le plomb et les composés du plomb ont été très contradictoires. Il semble établi que cette médication est loin d'être anodine. Elle s'avère particulièrement toxique et, partant, dangereuse dès qu'on la pousse très activement (Congrès Int. du Cancer, Londres, 1928). Le plomb est, de plus, un métal difficile à manier en thérapeutique et toxique.

Le magnésium.

Utilisé par Dubard en 1901 et par Reding, Delbet a vulgarisé cette thérapeutique.

Depuis longtemps, Fonssagrives avait fait connaître la disparition des verrues et de certains papillomes sous l'influence de l'administration prolongée d'une faible dose de magnésie anglaise. Lucas-Championnière avait tenté, un des premiers, à utiliser la magnésie dans le traitement du cancer du sein, de la langue, des lèvres. Delthil a recommandé aussi, dans le cancer de l'estomac, le sulfate de magnésie à doses progressivement croissantes, jusqu'à 40 grammes par jour.

C'est à Dubard, de Dijon, que nous devons les plus intéressantes recherches sur le traitement magnésien du cancer.

Cet auteur voit la porte ouverte au cancer par la carence phospho-magnésienne, ou plutôt « dolomitique » pour rappeler l'indissoluble union minéralogique et biologique des deux terres nobles, chaux et magnésie, réalisée par la nature dans la dolomie. Il donne systématiquement de la magnésie blanche (carbonate de magnésie officinal) à la dose de 8 à 10 grammes par jour à ses opérés de cancer. Les considérations qui l'ont conduit à cette méthode de thérapeutique sont les suivantes :

a) Une constatation d'ordre empirique : l'amélioration de certains sujets soumis à la médication magnésienne, au lieu des alcalins communément prescrits;

b) Les mauvais effetffs de la médication alcaline et, en particulier, de l'eau de Vichy sur les cancéreux du début;

c) Les rapports qu'unissent la genèse et l'évolution du cancer avec les désordres névropathiques. Nous connaissons le rôle des plus importants joué par la magnésie dans le fonctionnement normal du système nerveux;

d) Les recherches d'Albert Robin, qui ont démontré que le foie cancéreux tend à s'enrichir en principes inorganiques, les principes fixés en excès étant le phosphore, la soude, la potasse, la magnésie, la silice, les principes déficitaires étant la chaux et le fer. La magnésie est donc présente dans la zone de défense de l'organisme autour des néoplasmes;

e) Un fait d'observation concernant la fréquence du cancer, en Bourgogne, dans les régions où pousse le « buis », c'est-à-dire dans le calcaire pur. Le cancer augmenterait de fréquence, avec toutes les causes qui diminuent l'apport magnésien ou qui augmentent l'élimination de cette terre. La fréquence des néoplasies chez les vieillards pourrait s'expliquer qu'avec l'âge, la chaux se substitue dans l'organisme à la magnésie; d'où la nécessité de reminéraliser l'organisme en magnésie, pour aider celui-ci dans la lutte contre les tumeurs malignes. Une telle thérapeutique aurait fourni à Dubard les résultats suivants :

De 1901 à 1916, 360 sujets ainsi traités ont pu être suivis, parmi lesquels 125 survirent au cours de la cinquième année après l'intervention (24 %).

Dernièrement, M. Dupont, qui fit partie de la mission Lebaudy-Griaule, en Afrique, a apporté à l'Académie de Médecine les observations qu'il a faites au sujet du cancer.

Deux remarques préliminaires s'imposent : la race noire, comme la race blanche, peut être atteinte par le cancer, mais on constate que cette affection n'existe pas, ou du moins est excessivement rare chez les peuplades qui n'ont pas été pénétrées par la civilisation. C'est ainsi que chez les Saras, dont on compte une centaine de mille, il n'a pas été trouvé un seul cancéreux, alors qu'ils présentent, au

contraire, toutes les causes de prédisposition à cette maladie. Comment expliquer ce fait ?

Le Professeur Delbet, qui présentait le rapport de M. Dupont, l'attribue à leur nourriture. Celle-ci se compose presque exclusivement de mil et de pois de terre (variété un peu plus grosse que les pois de nos climats). Or, ces deux aliments contiennent de fortes proportions de magnésium, et c'est à ce dernier que M. Delbet n'hésite pas à attribuer l'absence de cancer chez les Saras.

Ce fait est assez curieux et, comme l'a fait remarquer le Professeur Delbet, chez les peuples civilisés on constate une carence magnésienne du fait du blutage excessif des farines, du raffinage excessif du sel, de l'habitude néfaste de blanchir les légumes (elle consiste à les faire bouillir dans de l'eau et à jeter cette eau).

On comprend, dès lors, l'importance qu'a pu avoir pour certains auteurs le traitement par le magnésium.

Cependant, en 1936, Brumpt, se basant sur des expériences poussuivies sur la souris, dénie toute action préventive ou curative au magnésium.

A l'heure actuelle, nombreux sont les auteurs qui attribuent une valeur curative relative au magnésium.

L'iode.

A été utilisé sous la forme de solution iodée (sol de Lugol, de Predler) ou de composés organiques. Son action serait décongestive, susceptible de diminuer certaines algies.

Le calcium.

L'hypocalcémie constituerait une déficience organique particulièrement favorable au développement du cancer. D'où son administration dans la maladie cancéreuse. Au surplus, certains auteurs pensent que le chlorure ou le gluconate de calcium atténuerait les phénomènes douloureux.

Le potassium.

Sous la forme d'un sel tel que le chlorate de potasse (Flaszen et Waxhtel), par cela même qu'il donne du chlore à l'état naissant, possèderait une action freinatrice. On l'a administré sous forme d'iodure et dè bromure associés, administrés à doses moyennes durant de longs mois. On sait, d'autre part, que les iodures ont longtemps conservé la réputation d'activer la croissance des néoplasies.

Le baryum.

Médicament à effets paradoxaux, à côté des résultats intéressants (Th. de M^me^ le Docteur J. Hoffmann, Paris, 1930). L'ionisation au baryum a donné des aggravations aux Docteurs Juster et Caillau.

J. Maisin et J. Pourbaix avaient démontré que le baryum possédait la propriété d'inhiber la croissance tumorale. Son action est générale, administrée soit en ingestion, soit en injection. Les doses antinéoplasiques sont inférieures aux doses toxiques. Les métaux administrés sous forme de chlorure sont moins inhibants que ceux administrés sous certaines formes organiques (gluconate, saccharate de baryum). On note une action antinéoplasique nette, tout en ignorant les processus par lesquels la cellule cancéreuse est atteinte. Cette action du baryum s'est montrée variable suivant les doses. A fortes doses, le chlorure de baryum inhibe la respiration des coupes de foie *in vitro*. Le gluconate et le saccharate de baruym ont un effet nul ou insignifiant. A faible dose, les trois sels de baryum ne paraissent pas influencer nettement la respiration de la cellule hépatique normale, à l'exception du gluconate qui l'inhibe légèrement.

Les divers sels de baryum agissent différemment vis-à-vis des tissus cancéreux, à l'exception du chlorure qui, en général, à fortes doses, inhibe la respiration, les trois sels

de baryum accélèrent, dans bien des cas, la respiration du tissu cancéreux.

Les sels de manganèse.

Ont paru parmi les plus intéressants de la chimie minérale. MM. Juster et Caillau ont obtenu des cicatrisations et même la guérison apparente de néoplasmes cutanés après une à trois séances de certains sels de magnésie. Ce corps peut être absorbé sans grand danger d'intoxication. Un malade en a même ingéré jusqu'à 6 et même 8 grammes par jour sans aucun signe d'intolérance. Par contre, en injection intramusculaire, il est très douloureux et provoque des chocs fébriles (la température s'élevant à 40° quelquefois). Aussi ce corps a été très peu utilisé. L'hyposulfite de manganèse en injection s'est révélé encore plus toxique que le chlorure ou le carbonate de manganèse. Il a une action hémolytique.

Le sélénium.

En 1919, le sélénium avait joui d'une grande faveur à la suite des travaux de Wassermann. Ce dernier l'avait même associé à l'éosine pour augmenter son électivité. Cependant, il fut complètement délaissé en raison de sa toxicité. On administrait des doses trop fortes. A la dose journalière de 1/15 ou 1/10 de milligramme, il est très bien toléré, ne provoque pas de réaction et conserve une grande efficacité.

P. Delbet (en 1910) et Blumenthal (1911) avaient utilisé le sélénium colloïdal qui, du reste, est peu actif.

Ce corps a été employé également en association avec le Cu colloïdal, le Pb, l'$As^2 S^3$, le bromure de mésothorium (préparation utilisée par J. Leriche, médication histolytique par voie intramusculaire). En même temps, médications stimulantes à base de Mg et Mu.

Le cuivre.

Ses propriétés antinéoplasiques ont été bien mises en évidence par Gaube du Gers, il y a une vingtaine d'années. Il aurait une action spécifique sur certaines variétés de cancers et resterait sans effet sur d'autres.

Le Docteur Leriche (de Joigny), en utilisant une solution colloïdale de cuivre, a obtenu la cicatrisation complète de petits cancroïdes de la face.

Palladium, nickel, cobalt.

Le Docteur Leriche (de Joigny) utilise le palladium sous forme colloïdale, à la dose de un dixième de milligramme.

Le nickel et le cobalt, sous forme de chlorure, à la dose de un dixième de milligramme.

Ces métaux exerceraient sur la cellule cancéreuse une action lytique; et leur administration, associée à une endocrinothérapie judicieusement appropriée, a donné parfois des résultats très satisfaisants et durables.

Platine, or, stroutium, cadmium.

Ils ont été utilisés *per os* par le Docteur Leriche (de Joigny) à la dose de 10 centièmes de milligrammes par jour en plusieurs prises. Ils augmenteraient la puissance néolytique des métaux précédents. Ils ont été utilisés également sous forme de gluconates et de saccharates.

Sels radifères.

Radium, mésothorium, thoriom, uranium, ont été utilisés sous forme de sels solubles. Ils n'auraient pas une efficacité bien franche et, de plus, leur emploi nécessite des précautions, car ils ne sont pas sans danger.

II — SUBSTANCES ORGANIQUES

ACTION DE CERTAINES LECITHINES

En poursuivant des recherches sur des corps chimiques cancérigènes et cancéricides, M. Juster a été amené à l'étude de la bile totale et des différentes substances existant dans la bile; parmi ces substances, la lécithine a paru avoir une activité thérapeutique particulière sur le cancer cutané expérimental et humain.

Les huiles lécithinées injectables ont été préparées avec de la lécithine pure de l'œuf, destinée à des usages pharmaceutiques. Ces huiles lécithinées, après préparation spéciale, ont été injectées à des doses très supérieures à celles qui sont indiquées par les auteurs classiques (2 à 3 cc. d'huile licithinée à 0 gr. 005 par cc. chez l'homme, *Journal de Médecine de Paris*, 4 oct. 1934). Elles sont nettement douées d'un pouvoir hémostatique. Après une biopsie, le sang s'arrête très rapidement à la suite d'une injection locale d'huile lécithinée. Le résultat le plus intéressant de leurs recherches a été la constatation de l'action cancéricide des huiles lécithinées. Après les première injections locales, il se produit un œdème considérable qui, peu à peu, rétrocède. La difficulté est de bien imprégner la lésion néoplasique. Au début, le liquide s'échappe par les ulcérations où pénètre très difficilement dans le bourrelet néopalsique. Aussi, le résultat est-il plus ou moins rapide, suivant la lésion. Les épithéliomas spino-cellulaires ou de type intermédiaire de Darier sont plus sensibles à l'action des lécithines que les épithéliomas baso-cellulaires à stroma dense.

Si l'imprégnation est facile (aux lèvres, aux joues), le résultat peut être rapide, en un à trois mois.

Lorsque la lésion ne retient pas la solution médicamenteuse (au nez par exemple), les auteurs ont dû, après la première solution utilisée, prolonger le traitement durant plusieurs mois.

Après une nouvelle préparation plus concentrée, ils ont cicatrisé un épithélioma baso-cellulaire de la tempe, long d'environ 1 cm. sur un demi centimètre avec une seule injection. Mais, dans ce cas, trois semaines après l'injection, il persistait un fort œdème des paupières. D'ordinaire, la cicatrice est d'aspect esthétique. Les cicatrices dépendent du processus de guérison. D'une manière schématique, ils ont constaté que la cicatrice plane et déprimée suit la lyse cellulaire, tandis que la cicatrice irrégulière et saillante est consécutive à une cicatrisation par coagulation et sclérose.

Les examens histologiques ont montré les faits suivants : les épithéliomas traités répondent aux types spino-cellulaires, baso-cellulaires ou intermédiaires. Quelle que soit la variété histologique, le processus évolutif, étudié au cours et après la cessation du traitement, varie peu. Tantôt c'est un processus coagulant suivi de sclérose hypertrophique organisée, tantôt c'est un processus protéolytique suivi de sclérose cicatricelle rétractile.

Le processus coagulant débute par une homogénéisation du tissu néoplasique, qui forme un bloc hyalin ultérieurement fragmenté et disparaissant sans lyse apparente, sous formation de cellules géantes, tandis que s'organise un tissu conjonctif collagène, peuplé de cellules inflammatoires. La sclérose est du type hypertrophique et laisse une cicatrice saillante.

Le processus protéolytique plus fréquemment observé débute par une vacuolisation du protoplasma des cellules tumorales qui fait très rapidement place à une lyse totale du tissu néoplasique, les cellules survivantes sont plongées dans

une substance fluide d'aspect fibrineux, une sclérose atrophique, rétractile et riche en tissu élastique s'ensuit, laissant une cicatrice déprimée.

Le stroma conjonctif qui a servi de support au tissu cancéreux paraît, après traitement, doué d'une vitalité notablement accrue, accentuant encore l'effet curateur. Les préparations relatives aux cas traités montrent un processus de guérison beaucoup plus homogène et plus régulier que ceux qui succèdent aux procédés thérapeutiques classiques. Ces constatations histologiques confirment les résultats cliniques, démontrent l'action cancéricide de certaines lécithines.

A la suite des résultats obtenus par les injections locales dans les cancers cutanés, MM. Juster, Caillau et Huerre ont fait des essais de traitement inerne par des préparations lécithinées.

Ils ont dû, afin de rendre leurs préparations plus solubles, irradier les lécithines en présence d'hématoporphyrines, comme l'avaient fait MM. Fabre et Simonnet, pour rendre les lécithines plus hémolytiques. Après des essais sur des animaux (souris, rats, lapins, chiens) pour rechercher la toxicité du produit, ils ont fait des essais de traitement interne du cancer expérimental chez le lapin cancérisé par le goudron.

Après avoir obtenu des résultats chez l'animal, ils ont appliqué ce traitement à l'homme et ont publié un cas de fonte d'un néoplasme cutané spinocellulaire chez une malade traitée par injections intramusculaires de préparations lécithinées.

III. — SUBSTANCES DIVERSES

A) SUBSTANCES COLORANTES

Wassermann a essayé de traiter le cancer expérimental de la souris par des injections intraveineuses d'éosine (c'était de l'éosine séléniée). Quand la tumeur diminue, elle est colorée en rose, le reste des tissus étant normal. On a cru à l'affinité des tissus cancéreux par l'éosine; en réalité, d'autres colorants ayant été essayés, on a constaté qu'il n'y avait pas affinité, mais coloration vitale pour les tissus nécrosés.

On pouvait espérer de ces substances leur fixation élective sur la cellule cancéreuse et, par suite, la « stérilisation » de celle-ci par action sur la chromatine (Dustin). Il paraît plus probable que leur effet éventuel se rattache dans la cancérose à leur action sur le système réticulo-endothélial. Encore ne faut-il pas oublier que l'administration trop poussée de la plupart de ces substances est susceptible de déterminer quelques troubles; on se trouve donc limité dans les doses thérapeutiques à administrer.

Nous allons très rapidement passer en revue ces substances colorantes utilisées.

Bleu trypan. — Les expériences de Munck (1928) semblent montrer que cette substance exerce une action inhibitrice sur l'accroissement des tumeurs greffées de la souris. Dustin a mis en évidence l'action caryoclasique de ce bleu. Mais les quelques essais entrepris sur l'homme ne sont guère concluants.

Rouge trypan. — En 1905, Jaboulay l'avait utilisé. Après lui, Schull et Vullieu (1906) l'expérimentèrent. Il a été administré par voie gastrique, mais surtout hypodermique. Les quelques résultats publiés restent discutables.

Trypaflavine. — Les travaux de Dustin ont mis en évidence l'action caryoclasique de ce produit chimique appelé par lui « poison caryoclasique » et qui bloquerait la division cellulaire. Il agirait sur la cellule normale, mais resterait sans effet sur la cellule cancéreuse. En 1920, Lewin l'a utilisée, ainsi que son sel argentique, l'argoflavine; le résultat de ses essais laisse entrevoir une action sur les infections surajoutées.

Rouge Congo et Rouge écarlate R. — Werner (en 1908), Albrecht et Hecht (1909) les ont expérimentés sur des tumeurs greffées. Les résultats obtenus ne sont pas très concluants.

Eosinate de sélénium. — Wassermann (en 1911) l'a expérimenté sur des tumeurs animales greffées ou spontanées, et il aurait eu des résultats satisfaisants. Walker, Pentimalli, Delbet n'ont pu confirmer ces essais en pathologie humaine.

Bleu de méthylène. — Rossi aurait obtenu, par voie intraveineuse, des résultats encourageants.

Vert de Scleele et de Schweinfurt. — Vert double de cuivre et d'arsenic. Manara aurait obtenu un beau succès sur un sarcome du tibia.

Bleu d'isamine. — Etudié en 1909 par Goldmann, en 1924 par Roosen, puis par Bernhardt. On l'a utilisé seul ou associé au bismuth ou au traitement par les rayons X. On pratique des injections intraveineuses de 0 cc. 5 de soluté de fluorure de sodium à 3,5 %, puis des injections

intraveineuses lentes de 5 cc. de soluté de bleu d'isamine additionné de 1 cc. de glycérine. On pratique les injections tous les 2 ou 3 jours, durant 3 à 4 semaines, jusqu'à un total de 2 grammes.

Bernhardt aurait obtenu des améliorations intéressantes (amélioration de l'état général, régression des tumeurs), notamment pour les cancers ovariens. Il est bon de se tenir en deçà de la dose totale de 2 grammes si l'on veut éviter la coloration bleutée des téguments.

Fluoresceine. — On a utilisé localement une solution aqueuse de fluoresceine sodique à 2 ou 2,5 % en badigeonnage et par voie interne des cachets de 30 à 60 milligrammes ou par voie veineuse 10 cc. avec 10 cgs.

La peau est colorée en jaune pâle.

On peut faire ce traitement combiné aux rayons X.

Il résulterait que les cancers inopérables deviendraient opérables et on obtiendrait des améliorations dans des cancers opérés.

B) SULFAMIDES ET AZOIQUES

MM. G. Jeanneney et J. Castanet ont émis l'hypothèse que peut-être ces corps possédaient une action caryoclasique à l'égard des cellules cancéreuses. Pour cela ils se sont basés sur deux ordres de faits :

1° Les urologues ont signalé des cas d'azoospermie chez des sujets traités par les sulfamides;

2° Wolff et Julius notent que les sulfamides agissent sur les cultures microbiennes en inhibant la division cellulaire; la sensibilité des cultures étant maxima au moment de la multiplication des germes.

Ces deux constatations sont, en somme, de même ordre. L'une et l'autre indiquent l'action kariophile des dérivés des sulfamides, action kariolytique élective et, dans un certain sens, comparable à celle des radiations.

Ces deux ordres de faits permettent d'émettre l'hypothèse que les cellules cancéreuses, dont la caractéristique essentielle est la multiplication et le devenir kariokinétique, sont électivement sensibles aux sulfamides.

Les difficultés apportées aux laboratoires par la guerre n'ont pas permis à M. G. Jeanneney et J. Castandet d'expérimenter à une grande échelle les sulfamides et azoïques sur des animaux.

Il est certain, cependant, que ces corps agissent sur les infections associées à certains cancers et, par là même, leur emploi ne paraît pas être à négliger.

C) FERRISCORBONE SODIQUE

La ferriscorbone sodique, dont la mise au point est due à MM. les Professeurs F. Arloing, A. Morel et A. Josserand (de Lyon), a donné à ses auteurs, après plus de treize années de recherches et d'expérimentation, des résultats nettement encourageants dans le traitement des cancers.

Le principe de son emploi repose sur les bases suivantes:

La ferriscorbone sodique est un complexe organo-métallique qui unit le pouvoir déshydrogénant d'un dérivé de l'acide ascorbique à la fonction oxydante de l'oxyde ferrique.

Pour MM. F. Arloing, A. Morel et A. Josserand :

— La cellule cancéreuse se développe et se multiplie aux dépens de substances protidiques, analogues aux tréphones de Carrel, nées de la désintégration diastasique des tissus péritumoraux;

— Cette protéolyse fermentaire, qui entrerait dans les processus d'anaérobiose, serait due à la déviation de l'activité normale des ferments protéolytiques endocellulaires, les cathepsines, à la faveur du potentiel hyper-réducteur qui existe au niveau du foyer cancéreux;

— L'introduction d'éléments chimiquement inverses (ferriscorbone = élément organique absorbeur d'hydrogène + oxyde de fer trivalent, oxydant) serait capable d'inhiber ce potentiel hyper-réducteur, donc de réduire la protéolyse et, partant, de diminuer l'infiltration néoplasique et périnéoplasique et les possibilités de nutrition des cellules tumorales.

Bien entendu, il ne s'agit pas, en l'état actuel des recherches des auteurs lyonnais, d'un traitement supplantant la chirurgie d'exérèse ou la physiothérapie quand ces thérapeutiques sont indiquées. Il faut voir dans la ferriscorbone sodique un traitement adjuvant aux traitements réels, capables, le cas échéant, de guérir, et un traitement palliatif qui s'impose dans les cas trop avancés pour êter justiciables de ces moyens thérapeutiques.

C'est notamment dans les cancers digestifs, et plus particulièrement gastriques, que les auteurs lyonnais ont poussé leur expérimentation clinique et obtenu les résultats les plus nets.

MM. Dubarry et Conte, à Bordeaux, ont publié récemment 25 cas de tumeurs malignes digestives, traitées par cette méthode, le plus souvent à titre palliatif.

Les injections ont toujours été parfaitement supportées, à part des incidents négligeables, n'ayant dans aucun cas nécessité l'interruption du traitement; il s'agissait cependant, toujours, de malades très fatigués, certains grands anémiques, d'autres cachectiques.

Ils n'ont relevé aucun effet sur l'anémie elle-même.

L'amélioration a toujours paru plus manifeste et plus constante sur l'élément subjectif que sur l'élément lésionnel.

De l'étude de ces 25 observations, on peut conclure que le traitement par la ferriscorbone sodique détermine :

— Dans les deux tiers des cas environ de cancers digestifs avancés inopérables, une amélioration fonctionnelle avec atténuation ou disparition des douleurs et sans doute un

retard de l'issue fatale. Celle-ci surviendra assez souvent au cours d'une syncope, avant la réapparition des phénomènes douloureux, alors que le malade est encore euphorique;

— Dans des cas plus rares et plus difficiles à apprécier, une amélioration lésionnelle qui consisterait en une désinfiltration tumorale et péritumorale et, peut-être, en une action directe sur l'élément cancéreux propre.

En sorte que le traitement par la ferriscorbone sodique est à recommander :

— A titre préopératoire quand l'examen ou la laparotomie mettent en évidence une tumeur inextirpable d'emblée;

— A titre palliatif pour les tumeurs au-dessus des ressources de la chirurgie, et plus particulièrement dans les formes douloureuses et chez les sujets âgés ou présentant des contre-indications générales à une intervention grave.

D) NITRATE D'ACONITINE

G. Denigès, R. de Grailly et J. Biraben ont essayé ce médicament très dangereux, à la dose de 3/10^{e} de milligramme par jour. La préparation utilisée était titrée à 1/10^{e} de milligramme par cuillerée à café. Les malades recevaient trois cuillerées à café par jour, pendant 5 à 6 jours, avec possibilité de prolongation et de reprise du traitement.

L'aconitine a été étudiée par le Professeur Denigès comme thérapeutique du zona ; c'est une médication, semble-t-il, antiinfectieuse et antalgique.

Huit malades atteints d'épithélioma ont reçu ce traitement. Voici les résultats :

1er Cas. — Néoplasme amygdalien; traitement de 4 jours; pas de réaction toxique; pas de douleurs. Mais traitement trop court pour se prononcer.

2e Cas. — Epithélioma de la langue avec adénopathie (inopérable) ; deux traitements de huit jours avec interruption de 15 jours entre les deux. Les douleurs ont disparu; l'état général était relativement satisfaisant, l'état local peu modifié.

3e Cas. — Néoplasme amygdalien avec otalgie; traitement de 8 jours. Aucune modification des douleurs, ni des lésions locales.

4e Cas. — Néoplasme amygdalien; otalgie et trismus; deux traitement (6 et 4 jours après 8 jours d'interruption). Atténuation des douleurs après le deuxième traitement.

5e Cas. — Epithélioma greffé sur un dysembryome ovarien; traitement de 4 jours, la malade ayant refusé par la suite le traitement; pas de résultat.

6e Cas. — Néoplasme de la langue avec adénopathie, névralgies. Traitement de 6 jours. Aucune modification locale, générale ou des douleurs.

7e Cas. — Néoplasie du voile du palais avec adénopathie; otalgie, névralgies diverses.

Le traitement (deux séries de traitement de 7 jours avec interruption) amène une sédation des douleurs.

8e Cas. — Néoplasme amygdalien avancé, adénopathies; douleurs. Traitement de 6 jours. Atténuation légère des douleurs.

En conclusion :

1° A ces doses, l'aconitine ne détermine aucun accident;

2° Les réactions générales ou locales sont quasiment nulles;

3° Par contre, dans bien des cas, surtout dans les épithéliomas bucco-pharyngés, on observe une sédation des douleurs.

L'aconitine nous paraît donc devoir entrer dans l'arsenal thérapeutique du cancer avancé comme médication antalgique de suppléance.

E) POISONS CARYOCLASIQUES : LA COLCHICINE

Nous emprunton sce terme à une liste de travaux publiés par Dustin et qui groupe plusieurs composés chimiques de nature différente, mais doués, semble-t-il, d'une propriété commune consistant en une action marquée sur la division cellulaire. On comprend l'intérêt qu'ils peuvent présenter dans la thérapeutique anticancéreuse. Nous avons expérimenté l'un deux : la colchicine, au Centre Anticancéreux de Bordeaux, sous le patronage des Professeurs Réchou et de Grailly, et nous résumerons brièvement, à la fin de cet exposé, les résultats que nous avons obtenus.

Des recherches, dont le point de départ a été le désir de fixer certains points obscurs de l'histophysiologie du thymus, nous ont appris à connaître des substances à action cytotoxiques très intenses frappant les noyaux et plus particulièrement encore les noyaux en division ou se préparant à la division. Ces substances, dont l'action est superposable topographiquement et chronologiquement à celle provoquée par les radiations, constituent ce qu'on appelle les « poisons caryoclasiques ».

Ces poisons caryoclasiques agissent de deux manières :

1° Arrêt brusque des mitoses. Le poison type de cette variété d'action est la trypaflavine;

2° Forte excitation à la caryocinèse avec blocage prolongé à la métaphase. Ici, le poison type est l'arsenic. (La colchicine que nous avons expérimentée agit de cette façon-là.)

Ces deux poisons type : trypaflavine et arsenic, ont été expérimentés sur des tumeurs animales. La trypaflavine, active sur les cellules normales, ne produit aucun effet inhibiteur sur les cellules cancéreuses. Par contre, l'arsenic a déclanché au niveau des tumeurs une augmentation des cinèses, puis, au bout de quelques heures, un blocage de ces cinèses au stade de métaphase.

Des recherches de Dixon et Malden avaient montré que l'administration de colchicine provoquait une vive leucocytose. De là à supposer que cet alcaloïde devait avoir des propriétés excitatrices et probablement caryoclasiques, il n'y avait qu'un pas à franchir. Dustin et ses élèves ont démontré que la colchicine était douée, comme l'arsenic, d'une propriété qui, agissant sur les cellules, excite d'abord les mitoses dans une première phase, puis bloque ces mitoses au stade de métaphase dans un deuxième stade. On a donné à ces mitoses bloquées à une des stations de leur cycle le nom de « stathmocinèses ». Beaucoup de ces stathmocinèses vont dégénérer par la suite.

En avril 1940, M. J. Verne et V. Vilter ont communiqué des résultats expérimentaux au sujet de l'action de la colchicine sur les mitoses des fibroblastes cultivés *in vitro*. Il s'agissait de fibroblastes d'embryon de poulet soumis à l'action d'une solution de Ringer, additionnée de colchicine au 1/4.000.000e (on avait, pour comparer, des témoins sur lesquels on faisait agir le liquide de Ringer sans colchicine). Les expérimentateurs constatèrent :

1° Baisse manifeste du nombre des prophases;

2° Arrêt en métaphase;

3° Dégénérescence des mitoses ainsi bloquées;

4° Manque d'accumulation des mitoses colchiciniques qui ne peut s'expliquer que par le blocage des cellules susceptibles d'entrer en division (c'est-à-dire baisse de l'imminence caryocinétique). Il y a donc action inhibitrice. L'action caryotrope se manifeste d'ailleurs par des malformations nucléaires diverses atteignant même les noyaux au repos cinétique.

Ces constatations ont fait rentrer la colchicine dans le domaine de la cancérologie, avec des espérances que rien ne contre-indique *à priori*.

De nombreuses expériences pratiquées sur des animaux porteurs de tumeurs ont montré que ces stathmocinèses déclanchées par la colchicine sont vouées en très grand

nombre à la mort par pycnose. Cet alcaloïde peut donc, dans ces conditions, détruire un nombre énorme de cellules néoplasiques.

Cependant, l'utilisation sur l'homme de la colchicine se heurte à des difficultés dont la plus importante est celle des doses utilisables.

L'expérimentation sur des souris de 20 gr. se fait au moyen d'injections de 1/40^{e} de mmgr. de colchicine. Si l'on voulait, chez l'homme, reproduire les mêmes phénomènes en respectant les proportions pondérales, la dose à injecter devrait être de 87 mmgr. (pour un homme de 70 kilos). Cela est impossible, car la dose prescrite par le Codex ne doit pas dépasser 4 mmgr. par 24 heures.

Au delà de cette dose, la colchicine est un poison très violent et peut entraîner la mort à bref délai. On voit donc, ici, l'obstacle assez important qui se dresse devant nous lorsque nous songeons à utiliser la colchicine comme traitement antinéoplasique.

Au point de vue chimique, la formule de la colchicine n'est pas définitivement fixée. Il appartiendra peut-être aux chimistes de nous permettre d'utiliser à plus forte dose l'élément actif de ce corps, s'ils arrivent à en isoler l'élément caryoclasique, ou à neutraliser son élément toxique.

Sous la direction du Professeur de Grailly, nous avons, en 1943, traité deux malades du Centre Anticancéreux, au moyen de colchicine administrée *per os*. Ces malades étaient atteints d'épithéliomas pavimenteux avancés, l'un d'eux ulcéré, siégeant respectivement sur le pilier antérieur de l'amygdale gauche et au plancher de la bouche, ce dernier largement ulcéré à la peau de la région mentonnière et sous-maxillaire gauche. Les doses étaient de 2 milligrammes par jour, jusqu'au total de 60 milligrammes pendant un mois.

Les phénomènes cliniques observés ont été les suivants : d'abord, légère régression des lésions, en particulier de l'ulcération sous-maxillaire, mais, par la suite, les tumeurs ont pro-

gressé assez vite; l'un des malades est mort; le deuxième a quitté le service dans un état peu satisfaisant.

Des numérations globulaires, des analyses d'urine et des biopsies (afin de compter les mitoses par champ microscopique) ont été faites tout le temps qu'a duré le traitement (1 mois).

M. H... (Epithélioma du plancher de la bouche, ulcéré à la région mentonnière et sous-maxillaire gauche.)

Voici les diverses numérations globulaires :

Le 2 février 1943, la veille du traitement : Hb O^2 = 85 %. Gl. R.: 4.600.000. Gl. B.: 6.800.

Le 11 février 1943 : Hb O^2 = 90 %. Gl. R.: 4.880.000. Gl. B.: 24.000.

Le 16 février 1943 : Hb O^2 = 90 %. Gl. R.: 3.640.000. Gl. B.: 7.200.

Le 2 mars 1943 : Hb O^2 = 90 %. Gl. R.: 3.220.000. Gl. R.: 14.400.

Les 10 premiers jours du traitement, en plus des 2 mmgr. de colchicine par jour par voie buccale, nous avons pratiqué deux badigeonnages quotidiens sur la région ulcérée, de teinture de colchique.

Les 10 derniers jours, nous avons appliqué localement une pommade :

Amidon	30 grammes.
Talc	50 grammes.
Eau	ââ.
Glycérine	20 grammes.
Colchicine	15 milligrammes.

Les lésions étaient très avancées; néanmoins, vers le 20e jour, l'ulcération extérieure avait régressé de 1 cm. dans son plus grand diamètre, mais par la suite le processus nécrotique reprit son cours, pour aboutir à une perforation du plancher de la bouche dans la région sous-maxillaire. Des petites hémorragies se firent continuelles, et notre malade, en difficulté pour s'alimenter, aggrava sa cachexie. Il semble, toutefois, évident que le traitement calma les douleurs; le malade l'accusa lui-même à

plusieurs reprises. Il mourut cependant deux mois après la fin du traitement.

Les examens histo-pathologiques bien pratiqués en série n'ont pas montré, bien au contraire, une diminution du nombre des mitoses. Il y a donc lieu de faire des réserves sur le rôle cancéricide de la colchicine à ces doses et par voie buccale. Ce qui nous a paru le plus intéressant, c'est le rôle antialgique de cet alcaloïde. Le deuxième malade (épithélioma du pilier antérieur de l'amygdale) présenta une dysphagie moins intense après quelques jours de traitement par voie buccale.

En juillet 1943, nous eûmes l'occasion de donner ce médicament (2 mmgr. par jour *ab ore*) à un homme de 55 ans atteint d'un cancer prostatique fistulisé à la peau et abandonné à son triste sort par les spécialistes. Là encore, les douleurs devinrent moins intenses et furent calmées en partie.

En 1939, Tr. Brucke et E.-F.V. Hueber ont fait paraître un travail qui montre l'efficacité du traitement des métastases cancéreuses par la colchicine et les irradiations aux rayons Rœntgen. Il fut injecté, pendant huit jours, au voisinage de chaque nodule cancéreux, 0 mgr. 10 de colchicine en solution à 1 p. 1.000. En même temps, les nodules étaient irradiés aux rayons Rœntgen. A la huitième injection et à la quatrième irradiation, le traitement fut interrompu et on laissa disparaître l'infiltration qui s'était produite. Au bout de deux jours, on constata qu'une métastase qui avait été simplement irradiée n'avait pas été modifiée plus que la peau sus-jacente. Par contre, la métastase traitée simultanément par la colchicine et les rayons Rœntgen n'était plus palpable et la peau sur cette lésion était nettement pigmentée en brun.

CONCLUSIONS

I. — De tous les traitements médicaux du cancer, il n'en est aucun qui, scientifiquement, ait une valeur supérieure à tous les autres.

II. — Les raisons de l'insuccès médical proviennent peut-être du fait que tous les médicaments sont donnés dans des conditions ultimes. On ne les utilise qu'après avoir fait agir le bistouri ou les rayons. De sorte que le traitement médical du cancer est le parent pauvre auquel on abandonne les déchets et les laissés pour compte.

Si les multiples essais, peut-être plus variés que persévérants, d'un traitement médical du cancer, visant la stérilisation du terrain, n'ont jusqu'ici à peu près rien donné, c'est peut-être parce qu'il s'est agi le plus souvent de malades cachectiques ou inopérables, des cas de récidive ou de métastase et, par suite, de sujets arrivés au dernier terme de l'épuisement.

Toutefois, au point où en est la thérapeutique, ce serait une expérimentation inexcusable que de préférer, au début d'une tumeur maligne, un traitement médical aux autres procédés chirurgicaux ou radiothérapiques. Si, dans certains cas, tel médicament a donné quelques résultats, on ne peut, à l'heure actuelle, en expliquer la raison; et rien ne démontre que la même médication agisse dans d'autres cas semblables.

III. — A la formlé : cancer = maladie locale qui se généralise, M. Ch. Taguet oppose l'équation : cancer = ma-

ladie générale qui se localise. Dans le processus de la cancérisation, il y a deux facteurs principaux : le terrain et la tumeur. Parce que celle-ci apparaît avant tout autre signe, on est porté à ne voir et traiter que la tumeur (chirurgie, rayons). Or, ces moyens exclusifs ne donnent souvent que des résultats éphémères. Le traitement médical s'avèrerait donc comme une nécessité. Cependant, les éléments qui conditionnent le terrain sont encore obscurs, malgré d'énormes travaux biologiques.

IV. — Nous connaissons l'action cancérigène des substances à structure phénanthrénique. Quelques-unes existent normalement dans l'organisme (cholestérine, acides et sels biliaires, folliculine) et dans certains agents thérapeutiques (folliculine, vitamine D). Si leur présence en excès, à un stade de la vie de l'individu, nous apparaissait un jour comme la cause déterminante du cancer, la thérapeutique anticancéreuse ne devrait-elle pas s'aiguiller vers un essai de neutralisation du noyau toxique qu'elles contiennent ?

Roffo a bien insisté sur le rôle de l'hypercholestérose locale dans le cancer et, en particulier, des graisses cuites dans la production des cancers digestifs.

Cela nous incite également à une prudence thérapeutique; mais à un point de vue plus général, lorsqu'un produit nouveau est introduit dans l'arsenal thérapeutique, il faut savoir l'adopter sans doute, mais sans abus. L'exemple de la folliculine, utile à doses modérées et transitoires, prouve suffisamment que la prudence est toujours de mise et qu'à côté des résultats de laboratoire, l'épreuve de l'expérience et du temps n'est pas négligeable.

V. — La multitude des procédés thérapeutiques démontre que ces essais sont, dans l'ensemble, bien infructueux. On peut objecter, d'une façon générale, que, dans cette voie de la thérapeutique médicale du cancer, en dehors des procédés symptomatiques, on est parti de points de vue

empiriques; il serait à souhaiter qu'en réponse aux hypothèses si fécondes de la pharmacodynamie des substances cancérigènes, on s'évertue à rechercher s'il n'existerait pas une formule chimique de corps qui, à l'inverse des précédents constitueraient une famille de composés cancerides.

SERMENT

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
N.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
DE GRAILLY.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 2 décembre 1944.
L'inspecteur général de l'Enseignement supérieur
Recteur de l'Académie,
André MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Acides aminés

Courrier (R.), Coste (G.). — Cancer et acides aminés indispensables à la croissance (Compte rendu *Société Biol.*, 115, 631-634, 1934).

Figari (F.), Sivori (L.). — Il conreguo reattivo organico nelle néoplasie (*Ann. d. Ist. Maragliana*, 4, 107-148, may-aug. 1934).

Hammett (F.-S.). — Role of amino acids in developmental growth an its possible significance in cancer problem (*Cancer probl. symposium*, p. 167-172, 1937).

Vlès (F.), Coulon (A. de). — Essais thérapeutiques à base d'acides aminés sur les cancers spontanés de la souris (Compte rendu *Acad. Sciences*, 197, 1779-1781, 26 décembre 33).

Vlès (F.), Coulon (A. de). — Quelques essais sur une action frénatrice vis-à-vis de cancers humains de certains mélanges à base d'acides aminés (*Acad. de Méd.*, 19 décembre 1933, Bull. n° 41).

Vlès (F.), Coulon (A. de), Nicod (J.-L.). — Nouvelles recherches sur le traitement des tumeurs de goudron de la souris par certains amino-acides (*Arch. de Physique biol.*, 9, 5-28 march 1932).

Vlès (F.), Gunsett (A.). — Observations de trois malades en traitement par la technique de Vlès, de Coulon, à base d'acides aminés (*Bull. Acad. Méd. Paris*, 110, 747-751, 19 décembre 1933).

Acide salicylique

Béruhardt. — Traitement du cancer par l'acide salicylique (*Zentralbl. f. Gyn.*, 1893).

Fapins. — L'acide salicylique dans le cancer (*Rev. Méd. Russe*, 1895).

— L'acide salicylique dans le cancer (*Provence Méd.*, 18 mai 1895).

Bacthériothérapie

Shwartzman. — Effect of spontaneous and induced infecetions upon development of mouse sarcoma 180 Procede of soc for exper (*Biol. and Med.*, 1935-32, p. 1603).

— Hémorragic necrosis and regression of sarcoma 180 (*Sciences*, août 1935, vol. LXXXII, p. 201).

Yoannovitch (G.), Chahovitch (X.). — Le traitement des tumeurs par le venin des abeilles (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, Sc. du 28 juin 1932).

Baryum

Detroux (J.). — Au sujet de l'importance de l'action du sel employé et de sa dose dans la prophylaxie du cancer du goudron à l'aide de sels de Baryum (Compte rendu *Soc. de Biol.*, 113, 929, 930, 1933).

Maisin (J.). — Essai de métallothérapie spécifique des cancers humains (Compte rendu *Soc. de Biol.*, 108, 808, 810, 27 novembre 1931).

Maisin (J.), Detroux (J.). — La prophylaxie du goudron à l'aide de sels de Baryum (Compte rendu *Soc. de Biol.*, 113, 928, 1933).

Maisin (J.), Pourbaix. — Influence des divers sels de Baryum sur le métabolisme de la cellule normale ou cancéreuse (*Société de Biologie*, n° 31, 1933).

- Influence des divers sels de Baryum sur le métabolisme de la cellule normale ou cancéreuse (Compte rendu *Soc. Biol.*, 114, 538, 542, 1933).

- Le Baryum en thérapeutique anticancéreuse, étude expérimentale et clinique (*Rev. Belge Sc. Méd.*, 7, 437, 468, june, july 1935).

Nemec (K.). — Barium salts in therapy of cancer (*Casop Lek. Cesk.*, 78, 572-575, 9 juin 1939).

Scholz (T.). — Application of rœntgen radiation to barium-filied stomach contribution to radiation treatment of inoperable gastric tumors (*Radiology*, 18, 269, 276, fév. 1932).

Benzoate de soude

Leriche (Joseph). — Le benzoate de soude dans la thérapeutique médicale des cancers (1941, note en dépôt chez l'auteur, 26, quai de Paris, Joigny).

Bismuth

Jona (J.-L.). — Treatment of inoperable cancer by injection of colloïdal preparation of various metals, bismuth lead, copper (*M. J. Australia*, 2, 587-589, 10 novembre 1928).

Kaio (H.), Wirth (H.). — Beitrag zur Therapie inoperabler TTumoren vorlaü fige Mitteilung (*Klin. Wochenschrift*, 6, 2335-2338, 3 décembre 1927).

Lasch (F.), Neumann (A.). — Uber die Bismuthbehandlung des Carcinoms nach der Methode von H. Kahn (*Klin. Wochens.*, 8, 1021, 28 mai 1929).

O'Brien (J.-P.), Schreiner (B.-F.). — Colloïdal bismuth in treatment of far advanced cancer (*Radiol. Rev. et Chicago M. Rec.*, 52, 49-51, février 1930).

Zadik (P.). — Uber die Kombinierte Chemotherapie bosartiger Geschwülste (Bismuth) (*Zeitschr. f. Krebsforsch*, 31, 199-215, 1930).

Bleu de méthylène

Bettremieux. — Traitement du cancroïde ulcère et des néoplasmes de la région palpébrale par les injections de bleu de méthylène et de sublimé (*Journal de Médecine de Lille*, 1901, p. 601).

Cotrelle. — Essai de bleu de méthylène dans un cas d'épithélioma (*Gaz. Méd. Picardie*, 1894, p. 266).

Darier. — Traitement de l'épithélioma des paupières par le bleu de méthylène (*Société Ophtalmologique, Paris*, 7 février 1893).

— Traitement du cancroïde de la face par le bleu de méthylène (*Société de Thermatol.*, 8 juin 1843).

— Le bleu de méthylène dans le traitement du cancroïde (*Congrès de Rome*, 1894).

Dauphaut. — De la valeur du bleu de méthylène comme médicament analgésique (Thèse de Lyon, 1891).

Domec. — Traitement de l'épithélioma du nez par le bleu de méthylène (Thèse, Paris, 1895).

Dubarry. — Guérison d'un épithélioma de la face par le bleu de méthylène en injections intersticielles (*Normand. Méd.*, 1897, p. 137).

Castel (du). — Epithéliomas de la peau et du bleu de méthylène (*Société de Thérap.*, 1896, p. 693).

Nory (Eris). — Méthyl blue in malignant inoperable growths (*Med. Rec.*, 1891, p. 358).

Kohler. — De l'emploi du bleu de méthylène chimiquement pur en thérapeutique chirurgicale (Thèse, Bordeaux, 1901).

Landrevic. — Contribution à l'étude du bleu de méthylène en thérapeutique et en particulier de son emploi dans le traitement des cancroïdes de la face (Thèse, Toulouse, 1898).

Mozet. — Epithélioma de l'angle externe de l'œil guéri par le bleu de méthylène (*Marseille Méd.*, 1897, p. 394).

Marris. — Intraveinous injection of méthyl blue in cancer cases (*Med. Mirror*, 1891, p. 484).

Mosetig. — Traitement du cancroïde de la face par le bleu de méthylène (*Wien. Med. Press*, 1891).

Stack. — Methylene blue in the traitement of cancer (*Atlanta J. the Med.*, 1907-8, p. 79).

Calcium

Béhan. — Traitement par le calcium de la douleur dans le cancer (*The American Journal of Surgery New-York*, n. s., vol. XVIII, n° 2, août 1932).

— Basis of calcium therapy in cancer (*Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 64, 311-314, 7 avril 1934).

Hug (W.). — Calcium as auxiliary to radiotherapy in cancer (*Strahlentherapie*, 48, 118-124, 1933).

Roffo (A.-H.), Calcaguo (O.). — Etude biologique de l'action des vanadates de sodium, de potassium, d'ammonium, de lithium, de rubidium, de caesium, de magnésium et de calcium sur le développement des tissus normaux et néoplasiques « in vitro » (*Annales de Physiol.*, 7, 649-720, 1931).

Vassiliadis (H.). — Calcium et métallothérapie dans le cancer (*Bull. de l'Assoc. Franç. pour l'étude du cancer*, t. XXIX, n° 2, 1940-1941, p. 192-196).

Vincent (R.). — De l'utilisation en médecine générale des propriétés thérapeutiques des sels insolubles de calcium à l'état naissant expérimentés en stomatologie (*Rev. de Stomatol.*, 41, 263-273, avril 1939).

Vincent (R.) et Chauchard. — Utilisations thérapeutiques des sels insolubles de calcium formés « in stu » et presque à l'état naissant (*Bull. Acad. de Méd. Paris*, 121, 636-643, 2 mai 1939).

Cholestérol

Charpy (P.). — Cholèstérol et cancer (*Sang*, 12, 909-910, 1938).

Lakhovsky (G.). — El cholesterol cancerigeno y la oscilacion celular (*Prensa Med. Argent*, 26, 406-412, 22 février 1939).

Simon (V.). — Le cholestérol, appoint chirurgical dans le cancer (*Bordeaux Chir.*, 9. 175-178, juillet 1938).

Colorants

Jaboulay. — Essais de traitement du cancer par les injections de trypanroth (*Lyon Méd.*, 1905, CV, 181-185).

Mackay (H.-H.). — Pyoktanin blue in cancer (*Maritime M. New. Halifax*, 1897, IX, 414).

Maugham. — Atoxyl in malignant disease (*Med. Times Lond.*, 1908, XXXVI, 790).

Moorhead (T.-H.). — The extirpation of cancer with formalin (*Brit. M. J. Lond.*, 1909, 1, 532).

Yeremich (A.-P.). — Pyraloxin and its action in cancer (*Vrach. Gaz. S. Petresb.*, 1913, 89, 137).

Minegishi (T.). — Uber die Wirking des Isaminblaus auf das Rattenkarzinom (*Tr. Soc. Path. Jap.*, 25, 719-721, 1935).

Cuivre

Cassagna. — Copper sulfate de treatment of inoperable cases in vaginal recurrence (*Rev. d'Os. e Ginec.*, mai 1928, p. 184).

Guilbert. — Association du cuivre et du sélénium à la radiothérapie dans la thérapeutique du cancer (*Annales des Lab. Clin.*, mars-avril 1927, 20, rue des Fossés-Saint-Jacques).

— Traitement des ulcérations néoplasiques par l'éosinate de cuivre (*Concours Méd.*, n° 12, 20, 3, 38).

Vernes (A.), Bricq (R.), Gager (A.), Bazoche (F.). — Cancer acétate de cuivre et sucre dissimulé (*Archives d'Institut Prophylactique*, n° 2, t. X, avril 1938, p. 101).

Erysipèle et Cancer

Blum (A.). — Strepthérapie du cancer, principe de la méthode (*Revue Méd. de Nancy*, 67, 429-430, 15 mai 1939).

Coley (W.-B.). — Mixed toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus in treatment of sarcoma (*J. Am. M. Ass. Chicago*, 1900, XXXIV, 906, 908).

O'Keef (P.). — Case of recurring multiple sarcoma cured by contracting erysipelas (*Tr. M. Soc. Wiscosin Madison*, 1898, XXXLI, 102-104).

Lindenstein. — Remarques sur le mémoire de Mulleder, contribution à l'étude sur érysipèle et cancer (*Zentralbl. fur Chir. Leipzig an. Lix*, n° 42, 13 octobre 1932).

Rosenrauch (Ch.). — A propos de l'érysîpèle salutaire et de son action thérapeutique sur les tumeurs malignes (*La Clin.*, oct. 1933, p. 324).

Waldapfel (R.). — Zur Frage der Hellwirkung des Erysipels auf bösartige Tumoren (*Wienmed. Wchnschr.*, 79, 1022-1024, 3 août 1929).

Extraits épiphysaires

Engel (P.). — Uber den Einfluss von Hypophysenvorderlappenhormonenund epiphysenhorm on auf das Wachstum von Impftumoren (*Ztschr. f. Krebsforsch.*, 41, 281, 291, 1934).

— Wachstumsbeein-flussende Hormone und Tumorwachstum (*Ztschr. f. Krebsforsch*, 41, 488-496, 1935).

Hanson (A.-M.). — Biologic effects of active thymus and pineal extraits Brief review (*Minnesota Med.*, 19, 1-4, janvier 1936).

Extraits de Tumeurs

Boursaus (H.). — Sensibilisations de lapins par des macérations de tumeurs cancéreuses humaines dans de l'eau physiologique filtrée sur bougies (Compte rendu *Soc. de Biol.*, 114-588, 589, 1933).

Citelli (Catania). — Sensibilité à l'extrait du néoplasme malin et désensibilitéation à l'aide du même extrait (11e *Congrès d'Oto-Laryng.*, Berlin, 17-22 août 1936, *in Les Annales d'Oto-Laryng.*, n° 9, septembre 1936).

Carrère, Cuvier. — L'action d'un extractif des tumeurs (*Bull. de Biol. Clin.*, janvier 1935).

— Les deux champs d'action de l'extractif des tumeurs (*Bull. de Biol. Clin.*, n° 5, janvier 1937).

— Quelques observations sur l'extractif de tissus néoformés (*Bull. de Biol. Clin.*, n° 64, avril 1938, p. 5).

— Les bases physio-pathologiques de l'action d'un extractif des tumeurs (*La Vie Médicale*, n° 1, janvier 1933).

— L'action d'un extractif des tumeurs (*B. de Biol. Clin.*, n° 47, janvier 1934).

— Les deux champs d'action de l'extractif des tumeurs (*Bull. de Biol. Clin.*, n° 58, octobre 1936).

— Les extraits de tumeurs dans le traitement de néoplasies (*Union Médicale du Nord-Est*, n° 3, 1931, mars 1938).

— L'extractif de tissus néoformés dans la pratique médicale et chirurgicale (*Bull. de Biol. et Clin.*, janvier 1936).

LUMSDEN (T.), MACRAC (T.-F.), SKIPPER (E.). — Direct demonstration of anti-cancer bodies in serum of animals immune to homoligous tumour (*J. Path. Bac.*, 39, 595-607, novembre 1934).

NAU (Yves). — Sur le traitement des néoplasies par des extraits de tumeur (Thèse, Paris, 1936; Ed. A. Legrand, Paris).

NYKA (W.), LAVEDAN (J.). — Le traitement des cancers au moyen d'organes normaux ou de leurs extraits totaux (*Paris Méd.*, n° 11, 18 mars 1933).

PICOT (G.), CAILLIAU (F.). — Essais de traitement de certaines tumeurs malignes par les extraits d'organes (*Bull. Assoc. Française pour l'étude du cancer*, 24, 173-195, march 1935).

PHÉLINE. — Essai d'un traitement d'un cancer inopérable par les extraits tumoraux (B.M.C.) (*Soc. de Méd. d'Alger*, séance du 18 mai 1934, *in L'Algérie Médicale*, juin 1934, p. 396).

ROSKINE (G.), FEDOROV (B.). — Action des extraits du sarcome de poule de Rous sur la cellule (*Bull. de Biol. et de Med.* Exp. de l'U.R.S.S., n° 1, p. 3, 1939).

SORIN. — Effect of emulsions of malignant tumors and blood from cancer patients on protozoa and helminths (*Eksper Med.*, p. 77-80, décembre 1936).

URBACH (E.), WIEDMANN (A.). — Krebs verhütung im Tierexperiment durch kutane Injektionen von röngen oder radium vorbestrahlten Hautextrakten. Ein experimenteller-Beitrag zum Nachweis des retikulo-histiozytaeren apparates in der Haut (*Med. Klin.*, 29, 742-746, may 1933).

FERRISCORBONE SODIQUE

ARLOING (F.), MOREL (A.), JOSSERAND (A.). — Action sur les cancers expérimentaux et humains d'injections intra-veineuses de combinaisons du fer et de la vitamine C (acide ascorbique). Nouvelles recherches (Compte rendu *Soc. de Biol.*, 120, 201-204, 1935).

— Action favorisante sur une tumeur expérimentale d'injections intraveineuses d'acide L. ascorbique non associé au cuivre (Compte rendu *Soc. de Biol.*, 120, 205-206, 1935).

— Effet vis-à-vis des cancers expérimentaux d'un produit d'action du chlorure ferrique sur les sels de l'acide L. ascorbique (Compte rendu de *Soc. Biol.*, 118, 551-554, 1935).

Josserand (A.) et Perrot (L.). — Configuration stéréochimique du support organique et activité antitumorale des complexes métallo-ascorbiques (Compte rendu *Acad. de Sc.*, 203, 1404-1406, 14 décembre 1936).

— Nouvelles recherches sur l'action vis-à-vis des cancers des complexes organo-métalliques solubles des acides ascorbique et déhydrascorbique où le fer est remplacé par le cuivre ou la titane (Compte rendu *Acad. de Soc.*, 204, 824-825, 8 mars 1937).

Bérard (L.) et autres. — De l'emploi, vis-à-vis du cancer, des sels complexes ferricosodiques préparés à partir de l'acide déhydrascorbique à anneau lactonique ouvert (*Acta Union Intern. contre Cancer*, 4, 664-666, 1939).

— Cancers et acide déhydrascorbique à anneau lactonique ouvert effet des sels complexes ferrico-sodiques préparés à partir de cet acide sur certains éléments cliniques du processus néoplasique (*Bull. Acad. de Méd.*, Paris, 121, 451-456, 28 mars 1939).

Dubarry (J.). — Les traitements médicaux d'appoints du cancer de l'estomac (*Bulletin Médical de Bordeaux*, févr.-mars 1939).

— Le traitement des cancers avancés de l'estomac par la ferriscorbone. Résultats après deux ans et demi d'essais personnels (*Journal de Médecine de Bordeaux*, 30 novembre 194ɛ).

Dubarry (J.) et Conte (H.). — Contribution à l'étude du traitement des cancers digestifs par la ferriscorbone sodique (Thèse, Bordeaux, 1942).

Insuline

Lambret (C.), Driessens (A.-J.). — Régression et disparition du sarcome de Jensen sous l'action de l'insuline (*Assoc. Franç. pour l'étude du Cancer*, séance du 20 janvier 1936, *in Bull.*, n° 1, janvier 1936, 25, 77-94).

Liebhart (S.). — Insulin treatment for cancer (*Polska Gaz. Lek.*, 6, 736-737, 16 octobre 1927).

Pfeifer (W.). — Beziehungen zwischen Tumoren und Kohlehydarten (*Monatschr. f. Krebsbeհaemp*, 6, 241-248, septembre 1938).

Pinkerton (H.), Beale Jr. (S.-M.), Warren (S.), Kieling (A.). — Effect of insulin therapy on transplantable tumors of mice (*Am. J. Cancer*, 27, 99-103, mai 1936).

Iode

Brann (R.-L.). — Ein lichtblick in der krebsbehandlung (*Wien Med. Wchnschr.*, 86, 362-364, 28 March 1936).

Curti (E.). — Il iodo nella cura del cancro (*Gaz. Internaz. di Med. Napoli*, 1914, XVII, 14).

Magnésie

Bablet (J.), Bader (H.). — Magnésium et cancer en Indochine (*Bull. Soc. de Méd. Chir. Indochine*, 1932, t. X, n° 2, p. 232, *in Arch. des Instituts Pasteur d'Indochine*, n° 18, octobre 1934).

Brupt (E.). — Rôle prophylactique nul des sels halogénés de magnésium dans le cas de cancers (adénocarcinomes) spontanés des souris blanches (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, séance du 10 mars 1936, p. 400).

Craig (R.-H.). — Value of magnésium chloride as aid in treatment of cancer preliminary report (*Can. M. A. J.*, 31, 531-533, novembre 1934).

Delbet (P.). — La carence en magnésium, ses causes actuelles (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, n° 25, t. CII, séance du 2 juillet 1929, p. 4-10).

Gray (H.). — Somes vagaries of cancer and deductions therefrom (*Intern. J. Méd. et Surg.*, 46, 578-583, décembre 1933).

Kotzareff (A.), Morsier (J. de), Morin (A.). — Action du chlorure de magnésium sur l'évolution du cancer greffé sur la souris blanche (*Bull. de l'Acad. de Méd.*, n° 25, t. CII, séance du 2 juillet 1929, p. 11-12.

Serbescu. — L'influence du magnésium sur le cancer expérimental (*Bull. Acad. Méd.*, Paris, 111, 435-438, mars 1934).

Wright (R.-P.). — Use of magnésium sulphati in cancer (*Canad. M. A. J.*, 31, 404-416, octobre 1934).

Opothérapie

Arloing (F.), Morel (A.), Josserand (A.), Badinaud (A.). — Nouvelles recherches sur les propriétés antitumorales d'extraits de surrénales vis-à-vis de l'épithélioma expérimental de la souris blanche (C. R. de séances de la *Soc. de Biol.*, n° 2, 20 janvier 1933, séance du 14 janvier).

Blumenthal (F.). — L'organothérapie du cancer (*2e Congrès international de lutte scientifique et sociale contre le cancer, in Bruxelles Méd. Rev. Hebd. des Sc. Méd. et Chir.*, n° 5, 29 novembre 1936).

Bobeau (G.). — Arrêt et régression de quelques cancers d'animaux par injections d'extraits organiques ophidiens dévenimés (*Rev. de Path. Comp. et d'Hyg. Gén.*, n° 479, août 1936).

Boulogne. — Les injections d'extraits de thymus associés aux métaux colloïdaux dans les néoplasies (*Revue de Vulgarisation des Sc. Méd.*, mars 1935).

Caillian. — Recherches histologiques expérimentales et humaines concernant la méthode de traitement hormonale anticancéreuse (*Scheweizerische Medizinische Wochenschrift*, 4 juillet 1936, p. 642).

Baker. — Traitement du cancer par extrait de tissu conjonctif (*The Lancet*, n° 5742, 16 septembre 1933).

Cailliau (F.). — A propos d'un traitement organothérapique du cancer (*Bull. de l'Assoc. Franç. pour l'étude du Cancer*, séance du 17 janvier 1938, n° 1, t. XXVII, janvier 1938, p. 6).

Cassan (G.). — Traitement opothérapique du cancer (*Toulouse Méd.*, 1er janvier 1936).

— L'organothérapie du cancer (*Toulouse Méd.*, n° 16, 15 août 1937).

Citelli (Catania). — Sensibilité à l'extrait du néoplasme malin et désensibilisation à l'aide du même extrait (*IIIe Congr. Int. d'Oto-Laryng.*, Berlin, 17-22 août 1936, *in Les Annales d'Oto-Laryng.*, n° 9, septembre 1936).

Currier (R.). — Hormones et tumeurs (*L'Algérie Méd.*, février 1936).

Diamant-Berger. — Folliculine et cancer (*Bull. Méd.* du 15 février 1936).

Druckrey. — Hormones et cancer (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1er mai 1936, p. 717).

Hirschfels (A.). — La thérapeutique hormonale de la maladie du cancer (*La Clinique*, octobre 1937) (B).

Hirschfeld et Stark. — Contribution à une pathologie et une thérapie hormonale du cancer (*Wiener Medizinische Wochenschrift*, 10 avril 1937, p. 405).

Hoch (J.-H.). — Tissue extract in tumor therapy (*South Surgeon*, 7, 381-384, août 1938).

Phlycténothérapie

Bosc (F.-G.). — Essai de sérothérapie anticancéreuse (Compte rendue de la *Soc. Biol.*, Paris, 1906, LXI, p. 622).

Castaigne. — La sérothérapie et la vaccination anticancéreuses (*Rev. Gén. de Clin. et Thér.*, Paris, 1909, XXIII, p. 307).

Lassablière. — La phlycténothérapie, sa technique, sa valeur, son avenir (*La Médecine*, Paris, IX, p. 1178, décembre 1928).

Mathez (A.). — A propos de la guérison spontanée du cancer (*Lyon Chirurgical*, XXV, p. 449, juillet-août 1928).

Paget (O.). — Autoserum in treatment of cancer (*Med. Rec. New-York*, 1916, LXXXIX, p. 730).

Roussy (G.). — Sérothérapie, vaccinothérapie, protéinothérapie du cancer (vol. V-2, p. 720, du *Nouveau Traité de Médecine* de Roger, Widal Teissier, Paris, Masson, 1929).

Thomas. — Le traitement du cancer par les injections d'autolysats cancéreux (*Rev. Prat. des Mal. des Pays Chauds*, Paris, VIII, p. 64, février 1928).

Williams. — Inoperable cancer treated with autolysin (*New-York*, CII, p. 741).

Plomb colloïdal

Bargen (J.-A.), Horton (B.-T.), Osterberg (E.). — Chemothérapie of cancer lead (*Am. J. Cancer*, 23, 762-770, April 19[illegible] *Abstr. Proc. Stameet Mayo Chirur.*, 10, 65-66, 30 janvier 1935).

Dalimier (R.), Schwartz (A.). — Essais de traitement des cancers par le plomb (*La Presse Médicale*, n° 45, 6 juin 193[illegible] p. 922).

— Essais du traitement des cancers par le plomb (*Presse Méd.*, 42, 922-923, 6 juin 1934).

Datnow (M.), Others. — Investigation of value of lead compuonds in treatment of malignant tumours (*Am. J. Cancer*, 24, 531-548, July 1935).

Gould (S.-E.), Kullman (H.-J.), Shecket (H.-A.). — Effect of lead therapy on blood cell's of cancer patients (*Am. J. M. Sc.*, 194, 304-310, septembre 1937).

Marcil (G.-E.), Willoughby (C.-E.). — The development of preparation of leads as an adjunct the treatment of malignant diseases (*Union Intern. Contra. Cancrun Acta*, 11.

402-410, 1937, *in Rev. Belge des Sc. Méd.*, novembre 193[illegible] n° 9, p. 180).

Von (S.), Pastinszky, Ottenstein (B.). — Ueber die bleitherapie des krebses und den einflus einiger kolloïder métalle auf das Wachstum experimentaller (*Ztschr. f. Krebsforsch.* 42, 245-250, 1935).

Protéinothérapie

Barret. — La protéinothérapie spécifique des cancers. La méthode de Rubens Duval (*L'Actualité Médico-Chirurgicale*, décembre 1931).

Bonneau (R.), Laurence (M.-J.), Lanos (J.). — Sur la protéinothérapie spécifique des cancers (*Bull. et Mém. de la Soc. de Chir. de Paris*, séance du 5 juin 1931, tome XXIII, n° 10, p. 345).

Laurence (M.-J.). — Deux malades traités par la protéinothérapie de Rubens Duval (*Bull. et Mém. de la Soc. des Chir. de Paris*, t. XXIV, n° 16, 1932).

— Sur la protéinothérapie spécifique des cancers (*Soc. des Chir. de Paris*, 5 juin 1931).

Rœderer (C.). — A propos de la protéinothérapie spécifique des cancers (*Bull. et Mém. de la Soc. des Chir. Paris*, séance du 3 juillet 1931, n° 12).

Rubens Duval (H.). — Considérations sur le traitement général des tumeurs. Essais de protéinothérapie spécifique (*Bull. Assoc. Franç. pour l'étude du Cancer*, 19, 664-673, novembre 1930).

— La pratique de la protéinothérapie spécifique des tumeurs (*Bull. de l'Hôp. Saint-Michel*, n° 3, mai 1932).

— La protéinothérapie spécifique des cancers et l'homéopathie (*L'Homéopathie Moderne*, n° 2, 15 janvier 1933).

— La protéinothérapie spécifique des cancers, traitement général des tumeurs malignes (*L'Hygiène Sociale*, 25 mai 1933, n° 99).

— Le traitement des cancers par les protéines spécifiques extraites des tumeurs. Protéinothérapie spécifique des cancers (*Concours Méd.*, n° 31, 30 juillet 1933, p. 2239).

Rubidium et Césium

Ostraldi. — Eodure selenium rubidim, therapy in blad er cancer (*Bol. Inst. de Med. Exper. para el estud trat. del cancer* (mai 1927, p. 412).

Chailley-Bert, Peyre, Bertillon. — Elimination de l'otonate de césium après injection intraveineuse (*Soc. de Biol.*, 4 janvier 1928, p. 1676).

Contremoulin, Gournay. — Opacité des solutions d'éosinate de césium aux rayons X (*Soc. de Biol.*, 4 janvier 1928, p. 1679).

Dulière, Borgraff (de). — Action du rubidium sur l'excitabilité du cœur de la grenouille (*Soc. de Biol.*, 3 février 1928, p. 335).

Roffo, Georgi (de). — Physical chemical changes in serum apte rubidium (*Bol. Inst. de Med. exp. para el estud. y trat. del cancer*, novembre 1926, p. 955).

Roffo, Landaburn. — La radio-actvad del irubidio y su pijaction en los tejidos normales y moplasicos (*Bul. innt. de Med. exper. para el estud. y trat. des cancers*, 1924-25, p. 83).

Roffo, Ramirez. — Estudio farmacodinamico del rubidio (*Bul. Inst. de med. exper. para el estud. y trat. del cancer*, 1924-25, p. 93).

Schaeper. — The therapeutic uses of the salts of cesium and rubidium (*Med. News.*, 1894, p. 268).

Sélénium

(Travaux récents)

Todd (A.-T.). — Sélénide (D 4 S, colloïdal lead selenide SSe, sélénium sulphide; R.A.S. radioactive sélénides) (*Brit. J. Surg.*, 21, 619-631, april 1934).

— Action of lead selenium colloïd on cancer (*Lancet*, 1, 575, 12 march 1927).

Turletti. — Osservazioni cliniche sul trattamento del cancro conil zimosélenio (*Terapia*, 22, 268-271, septembre 1932).

X... — Résults of treatment of cancer : report of investigation by Médical Comitée of Royal Cancer Hospital (*Lancet*, 1, 1198-1200, 3 may 1936).

X... — Action élective de l'électrosélénium sur les cellules cancéreuses (*Ann. des Lab. clin.*, Paris, 1926, p. 49).

Sérothérapie

Amat. — Le traitement du cancer par les toxines, par les sérums, par les composés chimiques (*Bulletin général de thérapeutique*, Paris, 1899, CXXXVIII, p. 42-81).

Audureau. — Hémorragies cancéreuses et sérothérapie (*Archives Médicales d'Angers*, 1908, XII, p. 340-342).

Bauby, Foch. — Un cas de traitement du cancer par le sérum de Doyen (*Archives Médicales de Toulouse*, 1906, XIII, p. 217-224).

Bayle. — Contribution à l'étude de la sérothérapie du cancer (*Revue Internationale de Médecine et de Chimie*, Paris, 1903, XIV, p. 145-147).

Bell. — A serum treatment for carcinoma in nice (*Lancet*, London, 1908, II, p. 1553).

Beneke. — Ueber die Wirkung das Abdcheldenschen Krebsserums Ferment forsch (Leipzig, 1914-1915, p. 89-98, 1 pl.).

Berkeley. — Some comments on a nex antiserum for cancer (New-York, *M. J.*, 1915, CII, p. 45-47).

Berkeley, Beebe. — Apreliminary, report on a new antiserum for cancer (*Am. J. Obstet. New-York*, 1912, LXV, *Med. Rec. New-York*, 1912, LXXXI, p. 513).

Bosc. — Essai de sérothérapie anti-cancéreuse (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, Paris, 1906, LXI, p. 622-701).

Castaigne. — La sérothérapie et la vaccination anti-cancéreuse (*Revue Générale de Clinique et de Thérapeutique*, Paris, 1909, XXII, p. 307).

Charcot. — Quelques faits relatifs à des recherches sur la sérothérapie du cancer (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, Paris, 1902, 11, t. IV, p. 15).

Marsi (de). — Studio su di un nuovo siero anticanceroso (*Gaz. Internat. di Med. napoli*, 1904, VII, pp. 59-65, 76, 84).

Depage. — A propos du traitement du cancer par le sérum de Doyen (*Clin. Bruxelles*, 1905, XIX, p. 231).

Dor. — Principes généraux qui doivent conduire à la découverte de sérums anticancéreux (*Gaz. Hebd. de Méd.*, Paris, 1900, p. 232).

Doussain. — Contribution à l'étude des essais de vaccinothérapie et de sérothérapie des cancers (*Journal de Médecine de Paris*, 30 janvier et 20 septembre 1921).

Doyen. — Statistique de seas de cancer traités par la méthode de Doyen (*Assoc. Franç. de Chir.*, P.-V., Paris, 1905, pp. 1191. 1212).

— Traitement des affections néoplasiques par la méthode pathogène de Doyen (*Arch. de Doyen*, de Paris, 1910-1911, p. 483).

Venus. — Bakterio und Serotherapie des Carcinoms die Anathesie und Santherapie (*Centralblat f. d. ganzgeb. d. med. u. Chii. Iena*, 1910, XIII, pp. 561, 609, 641).

VIDAL. — Sur la production et la nature d'une substance empêchante dans les tumeurs des cancéreux traités par les sérums cytolytiques, spécifiques (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1906, LXI, p. 554-556).

— Sur la sérothérapie cytolytique anticancéreuse (démonstration du mode d'action intime des sérums cytolytiques, spécifique sur le cancer épithélial) (*Association Française de Chirurgie*, P.-V., Paris, 1907, p. 742-744).

WILSON. — Cases of inoperable cancer treated with goat serum (*Brit. M. J. London*, 1915, 1, p. 155).

WLAEFF. — Traitement du cancer par la sérothérapiie (*Revue pratique d'Obstétrique et de Gynécologie*, Paris, 1901, XVIII, p. 148-152).

G... — Les précurseurs du Docteur Doyen (guérison du cancer) (*Chronique Médicale*, Paris, 1904, XI, p. 708-813).

TRYPSINE

ABRAHAMI. — A case of inoperable cancer treated with Trypsin (*Lancet London*, 1907, I, p. 360).

ALCINDOR. — Cancer its etiology and treatment by Trypsin (*Beit. Med. Jour. London*, 1908, I, p. 79).

BAINBRIDGE (W.-S.). — Trypsin in cancer : a preliminary statement (*New-York M. J.*, 1907, LXXXV, p. 385).

BALL et THOMAS (E.-F.). — The Trypsin treatment for cancer *Arch. Midd. Hosp. London*, 1907, IX, p. 18).

BERGELL (P.). — Zu Behandlung der Karzinoms mit Trypsin (*Med. Klin. Berlin*, 1906, II, p. 227).

DUCUING et COLOMBIER. — Le traitement opothérapique du cancer (*Toulouse Méd.*, XXXI, p. 196, 1er mars 1930).

GOLLEY. — Two cases of cancer treated with Trypsin (*Med. Record*, New-York, 1909, LXV, p. 804).

LEYDEN (Von), BERGELL. — Ueber die Therapeutische Verwendung des Trypsin (Paukreatin) bei Karzinom (*Ztschr. f. Klin. Med.*, Berlin, 1907, LXI, p. 360).

LUTHER (J.-W.). — The Trypsin treatment of cancer (*New-York Med. Jour.*, 1907, LXXXV, p. 341).

PEET (E.-W.). — Trypsin for the cure of cancer (*Med. Rec. New-York*, 1907, LXXXI, p. 69).

ROUSSY (G.). — Protéinothérapie des cancers (vol. V-II, p. 721, du *Nouveau Traité de Médecine* de Roger Widal et Teissier, Paris, Masson, 1929).

Sucre

Brault (A.). — Le glycogène dans le développement des tumeurs des tissus normaux et des êtres organisés (*Vol. Paris*, Masson, édit., 1931).

Ceruti (G.), Benso (F.). — La curva glicuuica in casi di tumori maligni prima e depo il trattamento chirurgico e radiumtherapico (*Arch. ital. di chir.*, 27, 82-94, 1930).

Fuke (T.). — On blood sugar in normal and cancerous albinorate treated with diathermy (*Jap. J. Obst. Gynec.*, 16, 353-356, août 1933).

Jackson, Tolt. — Surgar tolerance in cancer with referme to degrec of malignancy (*Toxas State J. Med.*, 30, 197-203, juillet 1934).

Jacoles. — Das Aegrosan (preparation fer et sucre) bei der Behandlerag von kranken mit bosartigen Gerchunlsten (*Med. Klin.*, 28, 1076, 29 juillet 1932).

Mauriac (P.). — Recherches sur le pouvoir glycolytique du sang *in vitro* chez les diabétiques et les cancéreux (*Comptes rendus de la Société de Biologie de Paris*, 105, 28-29, 16 octobre 1930).

Parfeytev, Scintzeff, Devrient. — Influence of various preparation of lastic acid and sugars on growth of transplanted tumors mouse sarcome 180 (*An. J. Cancer*, 20, 117-136, janvier 1934).

Taylor. — Carbohydrate tolerance in cancer patients and effect upon it of roentgen ray radiotion (*An. Journ. Cancer*, 22, 536-547, novembre 1934).

Sulfamides

Boyland (E.). — Experiments on chemotherapy of cancer effect of certain antibacterial substances and related compounds (sulfanilamide) (*Biochem J.*, 32, 1207-1213, july 1938).

Jeanneney et Castagnet. — Sulfamides et azoïques dans le traitement du cancer (*Le Progrès Médical*, n° 4, janvier 1939, p. 118).

— Sulfamides et azoïques dans le traitement du cancer (*Le Progrès Médical*, n° 4, janvier 1939, p. 118).

— Sulfamides et azoïques dans le traitement du cancer (hypothèses et plan de travail) (*Société Anat. Clin. de Bordeaux*, séance du 16 janvier 1939, *in Journ. de Méd. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 15-22 avril 1939, n°s 15-16, p. 394).

Vaccin

Besredka. — De la vaccination contre le cancer expérimental (*Cancer Bruxelles*, 12, 115-126, 1935).

— De l'immunication des lapins par la voie intracutanée contre l'épithélioma inoculé dans l'œil (*Compte rendu Acad. des Sc.*, 202, 2193-2194, 29 juin 1936).

— Essai de vaccination contre le cancer expérimental (*La Presse Médicale*, 7 décembre 1935).

Besredka (A.), Gross (Ludwik). — L'immunisation intracutanée contre l'épithélioma et son mécanisme (*Les Echos de la Méd.*, n° 7, 1er avril 1937).

— De l'immunisation contre le sarcome de la souris par la voie intracutanée (*An. de l'Institut Pasteur*, p. 491, nov. 1935).

— Vaccination contre le sarcome, infection cutanée, vaccination cutanée et immunisation cutanée (*Wien Med. Wochenschr.*, 30 mai 1935).

— De l'immunisation contre le cancer expérimental par la voie intracutanée (*La Presse Méd.*, n° 14, 17 février 1937).

Besredka (A.), Magat (J.), Besnard (P.). — De la vaccination des lapins contre l'épithélioma cutané (*Acad. des Sciences*, 23 juillet 1935, *in La Presse Médicale*, 11 septembre 1935).

Besredka (A.), Israël, Magat, Laval (P.), Besnard (P.). — De la vaccination intracutanée contre l'épithélioma de Pearce-Brown (*Acad. des Sciences*, 14 octobre 1935, *in La Presse Médicale*, 9 novembre 1935).

Bessemans, Asaert. — Tentative d'immunisation par la voie intradermique contre un sarcome Ehrlich de la souris (*Ann. de l'Institut Pasteur*, p. 130, février 1937).

Finot (A.). — La vaccination du cancer (*Revue Thérapeutique des Alcaloïdes*, mars 1936).

Fischer (R.). — Contribution à l'étude de l'immunité cancéreuse. Vaccination (*Revue Méd. de la Suisse Rom.*, 56, 32-40, 25 janvier 1936).

Grassi. — Vaccinothérapie des condylomes acuminés des verrues et des papillomes (*Minerva Médica*, p. 112, 28 juillet 1935).

Grynfeltt (M.-E.). — L'immunité active et la vaccination vis-à-vis de la greffe du cancer (*Journal de la Faculté de Médecine de Montpellier, Montpellier Médical*, t. XIII, n° 6, p. 419, juin 1938).

Holmgren (I.). — La tuberculine et le B.C.G. chez les cancéreux

(*Schweiz M. D. Wochenschr.*, 65, 1203-1206, 14 déc. 1935).
— Employment of B.C.G. especially in intravenous injections (*Acta Med. Scandinav. Supp.*, 78, p. 350-361, 1936).

Holmgren (I.), Ljungberg (G.). — Le B.C.G. administré par des injections intraveineuses (dans le cancre) (*Acta Med. Scandinav.*, 87, 179-188, 1935).

Nicole (R.). — Vakzine Dr Aman zur frühdiagnose und therapie bosartigen geschwülste (eine feststellung) (*Schwe Med. Wochenschr.*, 66, 16-17, 4 janvier 1936).

Rappin (G.). — Recherches et expériences sur la préparation d'un vaccin contre le cancer (Nantes, Imprimerie de Bretagne, 3, place de la Bourse, 1941).

Wilner (Stanislas), Zakrzewski (Sigismond). — Sur l'immunisation contre le cancer expérimental par des vaccinations intracutanées (*La Presse Médicale*, 13 janvier 1937).

Venins

Klobusitzky. — Les venins dans le traitement du cancer (*Orvos Hetilap.*, p. 929, 11 septembre 1937).

Piton (L.). — Venins, vipères et cancer (*Bull. Acad. de Méd.*, séance du 27 novembre 1934, t. CXII, n° 28).

Sergent (Etienne). — Cancer des souris et venin de scorpion (*Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, 14, 148, 1936).

Venin de Cobra

Bessemans et Asaert. — Action du venin de cobra *in vitro* et *in vivo* dans un sarcome d'Ohrlich de la souris (*Ann. de l'Institut Pasteur*, mars 1937, p. 247).

Boreau (G.). — Arrêt et régression de quelques cancers d'animaux par injections d'extraits organiques ophidiens dévenimés (*Rev. de Path. comparée*, 36, 1017-1033, août 1936).
— Suite d'essais de traitement médical anticancéreux par extraits ophidiens (*Soc. de Path. comp.*, séance du 14 mars 1939, *in Rev. de Path. comp. et d'Hygiène génér.*, n° 511, avril 1939, p. 407).

Chait. — Contribution à l'étude du traitement du cancer par le venin de cobra (Thèse de méd. de Toulouse, 4e trim., 1939).

Desaive (P.). — Note à propos de l'emploi du venin de cobra dans les algies cancéreuses (*Liège Médic.*, 22 décembre 1935).

Ligneris (M. de), Grasset (E.). — Clinical experiments on effect of African snake venoms ou human cancer cases with

or without concomitant deep therapy (*Am. J. Cancer*, 26, 512-520, mars 1936).

Dustin (A.-D.). — Nouvelles applications des poisons caryoclaques à la pathologie expérimentale à l'endocrinologie et à la cancérologie (*Le Sang*, n° 7, p. 677, 1938).

Klobusitzky (D.). — Snake venom in treatment of cancer (*Arvosi Hetil*, 81, 929-934, 11 septembre 1937).

Koressios (N.-T.). — Les modifications du taux de l'urée sanguine et de l'azote polypeptidique au cours du traitement par le venin de cobra (*Prat. Méd. Franç.*, 16, 622-634, déc. [A. B.] 1935).

Lavedan (J.). — Le traitement des tumeurs malignes de l'homme par le venin d ecobra (*Bull. Acad. de Méd.*, n° 5, séance du 5 février 1935).

— Le traitement des tumeurs malignes par le venin de cobra (*Paris Médical*, n° 11, 16 mars 1935).

Macht (D.-I.). — Experimental and clinical study of cobra venomas analgésie (*Proc. Nat. Acad.*, 22, 61-71, janvier 1936).

Rolda« (A.). — La veneroterapia en el cancer sus fundamentos y aplicacione actuales (*Bol. Asoc. Med. de Puerto-Rico*, 38, 32-36, février 1936).

Taguet (Ch.). — La cure des algies par le venin de cobra (*Soc. Path. comp.*, séance du 10 mai 1938, *in Rev .Path. comp. et Hyg. génér.*, juin 1938, p. 784).

Venin de Crapaud

Cornilleau. — Les propriétés physiologiques et thérapeutiques du liquide des glandes patoïdes du crapaud (*Soc. Méd. Anatomo-Clin. de Lille*, séance du 5 avril 1938, *in Journ. des Sciences Médicales de Lille*, n° 20, 1er mai 1938).

— Les applications pratiques du venin de crapaud, *L'Esprit Médical*, 21 octobre 1938).

— Le venin de crapaud au point de vue physiologique, clinique et thérapeutique (*Presse Médicale d'Egypte*, n° 421, septembre 1939, p. 1316).

— Application de la bufothérapie dans le cancer (*in La Bufothérapie*, 1 vol., Vigne, édit., Paris, 1938).

Laurent (Louis). — Le venin de crapaud (régulateur de la fonction endocrinienne). Ce qu'on peut en attendre dans la thérapeutique des états cancéreux (*Siècle Médical*, 1er octobre, 1941, 3e page, 5e colonne).

Nabias (S. de). — Le traitement des cancéreux (venin de crapaud, etc...) (*Archives hospitalières*, mai 1937).

Radaody-Ralarosy. — Recherches histologiques sur les épithéliomas malpighiens du col utérin, traités par un venin de crapaud (*Soc. Path. exotique*, séance du 30 janvier 1940, *in Gaz. des Hôpitaux*, 5-8 juin 1940, p. 474).

Scapier. — L'application de l'immunité du crapaud en clinique (action sur le cancer expérimental) (*Paris Méd.*, 16-23 décembre 1939, p. 331, p. 50-51).

Sohier. — Note sur l'emploi du venin de crapaud (Bufox) dans les néoplasies (*Soc. des Sciences méd.* du 28 novembre 1938, *in Gaz. des Hôp.*, 5-8 juin 1940, p. 474).

La maladie du cancer et le venin de crapaud. Le rôle endocrinien du venin dans la thérapeutique des cancers (*Siècle Médical*, 6e page, 5e colonne, 1er novembre 1941).

Note sur l'emploi du venin de crapaud (Bufox) dans les néoplasie (*Rev. génér. de Méd. et de Chirurg. de l'Afrique du Nord*, n° 453, p. 1178, août 1940).

Vitamines

Babonneix (L.), Depaillat (A.). — Vitamines et cancer (*Gaz. Méd. de France et des pays de langue française*, 1er janvier 1940, n° 1, p. 15).

Davidson (J.-R.). — Attempt to inhibit development of tar carcinoma in mice (*Canad. M. A. J.*, 41, 223-225, septemb. 1939).

Gordonoff et Ludwig. — Importance des vitamines dans le traitement du cancer (*Scheweizerische Mediz. Wochenschr.*, p. 1129, 14 novembre 1936).

— Uber die bedentung der vitamine für die Krebsthérapie (*Ztschr. f. Krebsforsch.*, 46, 73-104, 1937).

— Vitamine und carcinom. (*Ztschr. f. Krebsforsch.*, 47, 421-428, 1938).

Lustig (B.), Wachtel (H.). — Therapeutisch versuche mit vitamin A beim Krebs (*Ztschr. f. Krebsforsch.*, 44, 53-58, 1936).

Schneider. — La réaction de la maladie cancéreuse sur le comportement des vitamines (*Arch. für Klinische Chirurgie*, fasc. 2-3, 9 juillet 1938).

Vitamine B

Jacques (M.). — Sur quelques cas d'algies néoplasiques, traitement par la vitamine B 1 (Thèse de Bordeaux, 1939).

Maisin (J.). — La prophylaxie du cancer, étude expérimentale (influence de la vitamine B 1) (*Bull. de l'Assoc. Française pour l'étude du cancer*, n° 1, janvier-février 1940).

Maisin, Pourbaix, Camerman. — Influence de l'ingestion de lactoflanné (B 2), de neurine (B 1) ou de l'acide nicotinique sur l'évolution du cancer au benzopyrène chez la souris (*Compte rendu Soc. de Biol.*, 130, 1381-1384, 1939).

Nakahara (W.), Mori (K.), Fujiwara (T.). — Does vitamin B 1 inhibit experimental production of liver cancer. Second preliminary note on effect of diet on expérimental production of liver cancer (*Gann.*, 33, 13-17, feb. 1939).

Nomura (R.). — On effect of adminiistration of vitamin B complex and vitamin C and feeding with food of hulled rice upon radiosensitivy of rabbit sarcoma liver experimental study on effect of administration of vitamin B complex on growt of rabbt sarcoma (*Jap. Obst. et Gynec.*, 21, 141-143, march 1938).

— On effect of administration of vitamin B complex and vitamin C and feeding with food of hulled rice upon radiosensitivity of rabbit sarcoma and liver experimental study on effect of administration of vitamin B complex and vitamin C and feeding with food of hulled rice on tissue respiration and glycolysis of rabbit sarcoma (*Jap. J. Obst. et Gynec.*, 21, 150-152, march 1938).

Zinc

Derrien (E.). — Zinc porphyrines et cancer (*Société des Sciences méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc Médit.*, séance du 24 janvier 1930).

Freeman (B.-S.). — Use of zinc peroxyde in malignant lesions (*J.A.M.A.*, 115, 181-186, 20 juillet 1940).

Lévi (A.). — Ricerche sul comportamento del sistema riticolo endoteliale nei tumori sperimentali trattati con piombo e zinco (*Boll. de Soc. Med. Chrir. di Moderna*, XXIX, p. 24, 1928).

— Ricerche sul comportamento del sistema reticolo-endoteliale nei tumori spérimentali trattati con plombo e zinco (*Arch. di Formacol. Sper.*, 46, 189-193, 1928-1929).

Lévi (A.)-, Gay. — L'azione del piombo e dello zinco sui tumori sperimentali dei topolini banchi (*Bull. de Soc. Med. Chirurg. die Moderna*, XXIX, p. 59, 1928).

Lévi (A.), Volta (E.). — L'azione del piombo e dello zinco sui tumori spérimentali dei topolini bianchi (*Arch. di Biol.*, 7, 25-33, mai-juin 1930).

Maisin (J.). — Essai de métallothérapie spécifique du cancer humain (*Compte rendu Soc. de Biol. Paris*, CVIII, p. 806, 27 mai 1931).

Minervini (R.). — Il mio metodo di cura chimica del cancro e dei tumori maligni in genere. Risultati di due anni di esperien za con l'antiblastoma (*Arch. ed Atti D. Soc. Ital. di Chir.*, 35, 669-675, 1929).

Montpellier, Chef. — Note du sujet de l'influence du zinc sur la production du cancer expérimental du goudron (*LIV^e Congrès de l'Association Française pour l'Avancement des Sciences*, Alger, avril 1930).

Strobell (C.-W.). — Observations concerning painless chemical (zinc chloride) renoval of 80 inoperable cancerous breast with outhme of technic (*M. Herald Phy Therapist*, 50, 325-328, août 1931).

Sunderland (D.-A.). — Deodorant for care of cancer patients (*Publ. Health Nursing*, 32, 110-111, février 1940).

Sunderland (D.-A.), Binkley (J.-S.). — Use of zinc peroxide on infected tumors and radiation necrosis report of case with technic (*Radiol.*, 35, 606-615, novembre 1940).

Zlataroff (A.). — Le zinc et le cancer (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 12, 44, janvier 1930).

TABLE DES MATIÈRES

Dédicaces 5

Avant-Propos 13

Physio-pathologie du cancer 15

Raisons pour lesquelles on a recours aux traitements médicaux du cancer 19

Introduction 21

CHAPITRE PREMIER. — BIOTHÉRAPIE 25

I. — SÉROTHÉRAPIE 26

Sérums microbiens 27

II. — VACCINOTHÉRAPIE 28

Travaux de Besredka :

Immunisation antisarcomateuse 30

Immunisation antiépithéliomoteur 31

Substances utilisées :

Autolysats, extraits protéïniques 32

Broyats de tumeurs fraîches, extraits divers 33

Résultats 35

III. — PROTÉINOTHÉRAPIE 36

CHAPITRE II. — TOXICOTHÉRAPIE 37

I. — LES VENINS 38

Historique 38

Venins utilisés et mode d'emploi 39

Mécanisme d'action 40

Résultats 41

II. — Bactériothérapie 42
Toxine de Coley (culture de strepto) 42
Principe 42
Résultats 43
Phénomène de Shwartzman (réaction d'allergie hémorragique) 44

III. — Substances protéolytiques 46
Trypsine 46
Ferments protéolytiques 46

Chapitre III. — ORGANOTHÉRAPIE 47
Glandes thyroïde et parathyroïde 48
Thymus 48
Rate 48
Glandes sexuelles 49
Foie 49
Pancréas (Insuline) 49
Glande surrénale 51
Pré-hypophyse 51
Intestin 51
Moelle diaphysaire (de veau) 52

Chapitre IV. — ACTION SUR LE MÉTABOLISME 53
Travaux de Warburg 53
Alcalose du sang 54
Hypocalcémie 54
Hypercholestérinémie 54

Chapitre V. — CHIMIOTHÉRAPIE 55
I. — Métaux et métalloïdes 56
Le plomb 56
Le magnésium 57
L'iode 59
Le calcium 59
Le potassium 60
Le baryum 60
Les sels de manganèse 61
Le sélénium 61

Le cuivre 62
Palladium, nickel, cobalt 62
Platine, or, strontium, cadmium 62
Sels radifères 62

II. — Substances organiques 63
Action de certaines lécithines 63

III. — Substances diverses 66
Substances colorantes 66
Bleu trypan, rouge trypan, trypaflarine, rouge Congo et rouge écarlate R., éosinate de sélénium, bleu de méthylène, vert de Selecle et de Schweinfurt, bleu d'isamine, Fluorescéine. 66
Sulfamides et azoïques 68
Fevriscorbone sodique 68
Nitrate d'aconitine 71
Poisons caryoclasiques : la Colchicine 73
Théorie et travaux de Dustin 74
Travaux personnels 75

Conclusions 79

Bibliographie 83

Table des matières 105

1944. Imprimerie Bière, 18, rue du Peugue, Bordeaux. - C. O. L. 31.3200.
N° 74 impr., n° 59 édit. — Dépôt légal : 4e trimestre 1944.